

**UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA**

**FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA**

**TRABAJO FIN DE GRADO MEDICINA**



**INFLUENCIA DE LA ESTACIONALIDAD EN LAS  
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS  
PACIENTES CON AGUDIZACIONES GRAVES DE EPOC**

AUTORA: Carmen Toscano Alonso

TUTOR: Alberto Ruano Raviña

COTUTOR: José Alberto Fernández Villar

Curso Académico: 2019/2020



*Agradezco la dedicación y atención recibidas a pesar de la complicada situación actual por parte del doctor Alberto Fernández Villar, jefe del Servicio de Neumología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo y a mi tutor Alberto Ruano Raviña profesor titular de la Universidad de Santiago de Compostela. Sin su incansable labor este trabajo no hubiera sido posible.*



## **ÍNDICE:**

### **1. INTRODUCCIÓN**

- 1.1. Contextualización general
- 1.2. Epidemiología de la EPOC
- 1.3. Diagnóstico y clasificación
- 1.4. Etiología de la EPOC y factores de riesgo
- 1.5. Comorbilidades
- 1.6. Tratamiento en fase estable
- 1.7. Carga asistencial de la EPOC
- 1.8. Exacerbaciones
- 1.9. Tratamiento de la exacerbación de la EPOC
- 1.10. Exacerbaciones y estacionalidad

### **2. OBJETIVOS**

### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

- 3.1. Diseño
- 3.2. Criterios de inclusión
- 3.3. Criterios de exclusión
- 3.4. Variables registradas
  - 3.4.1. Variables clínico-demográficas
  - 3.4.2. Variables de la esfera social
- 3.5. Seguimiento de los pacientes incluidos
- 3.6. Análisis estadístico
- 3.7. Aspectos éticos

### **4. RESULTADOS**

### **5. DISCUSIÓN**

### **6. BIBLIOGRAFÍA**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Contextualización general

La organización mundial de la salud (OMS) define las enfermedades crónicas como patologías de larga duración que generalmente presentan una evolución lenta. Las enfermedades cardíacas, los infartos, el cáncer, las enfermedades respiratorias y la diabetes son las principales causas de mortalidad en el mundo, siendo responsables del 63% de las muertes.

Se estima que actualmente de los aproximadamente 7,5 billones de personas que componen la población mundial, más de mil millones sufren enfermedades respiratorias crónicas, la gran mayoría pertenecientes a países en vías de desarrollo. Estas enfermedades tienen efectos perjudiciales en todos los aspectos de la vida de las personas que las padecen y teniendo en cuenta que el tabaquismo supone uno de los problemas respiratorios de mayor magnitud, planes de intervención eficaces podrían suponer una disminución de la mortalidad y la morbilidad. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es sin lugar a duda una de las patologías con más relevancia en el ámbito de las enfermedades respiratorias crónicas. [1]

Si nos remontamos al origen del término EPOC, aunque ya se habían empleado términos como enfisema o bronquitis crónica para referirse a procesos que cursaban con dificultad respiratoria o expectoración, no es hasta 1958 cuando se empieza a emplear el término enfermedad obstructiva persistente o irreversible. En 1975 surgen las siglas EPOC para referirse a una enfermedad de etiología incierta y en 1987 se acepta de forma general el término EPOC definido por la American Thoracic Society (ATS) como una disminución de los flujos aéreos espiratorios que no se modifica durante varios meses de observación y que está producida como consecuencia de alteraciones estructurales que afectan a las vías aéreas y al parénquima pulmonar, y que incluía la bronquitis crónica, el enfisema y la enfermedad de vías aéreas pequeñas. [2]

A lo largo de los años esta definición se ha ido modificando y actualmente la EPOC se define como una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por presentar una reducción persistente al flujo aéreo poco reversible, que habitualmente es progresiva y que se asocia a una reacción inflamatoria anómala frente a partículas nocivas o gases, principalmente al humo de tabaco. [3]

La limitación al flujo del aire que caracteriza a la EPOC es consecuencia de la combinación de la patología de las vías respiratorias pequeñas con la destrucción del parénquima pulmonar (enfisema). La clínica característica de la EPOC incluye disnea, tos y/o producción de esputo generalmente. A lo largo de la evolución de la enfermedad es frecuente que se presenten periodos de empeoramiento conocidos como exacerbaciones o agudizaciones en las que los síntomas se hacen más intensos y que dependiendo de su gravedad requerirán de ingreso hospitalario o no. [4]

La EPOC es una patología heterogénea, un síndrome complejo que presenta numerosos componentes pulmonares y extrapulmonares y en la mayoría de los pacientes se asocia a patologías concomitantes que aumentan la morbilidad y la mortalidad. Esta heterogeneidad y las diferentes características que puede presentar la enfermedad nos permite clasificar a los

pacientes según los diferentes fenotipos clínicos y en base a esto seleccionar el tratamiento más adecuado. [5]

## **1.2. Epidemiología de la EPOC**

La EPOC es una enfermedad que cuenta con un importante infradiagnóstico. Los datos de prevalencia que se pueden encontrar en los estudios existentes varían considerablemente debido a las diferencias en los criterios diagnósticos que se tienen en cuenta. Además, es importante destacar que en la mayoría de los estudios realizados la EPOC se definió exclusivamente por la espirometría y no por la combinación de síntomas y espirometría. [4]

La evidencia reciente sugiere que la prevalencia de la EPOC en las mujeres está aumentando, lo que se relaciona con un aumento del consumo de tabaco por parte de estas en las últimas décadas, aunque la relación puede ser más compleja si se tiene en cuenta que puede haber una susceptibilidad al humo del tabaco diferente entre sexos, mayor exposición a la contaminación, diferencias anatómicas y hormonales, así como comportamientos diferentes en cuanto a las opciones terapéuticas disponibles. [6]

Según la OMS, de acuerdo con el Estudio de la Carga Mundial de Morbilidad, la prevalencia de la EPOC en 2016 fue de 251 millones de casos, siendo la 3ª causa de muerte a nivel global y se estima que en 2015 murieron por esta causa cerca de 3,17 millones de personas en todo el mundo, lo cual representa un 5% de todas las muertes registradas ese año.

Según los últimos datos disponibles publicados por el estudio GBD, de la Universidad de Washington en Seattle, existen 174 millones de personas en el mundo que padecen una EPOC. Sin embargo, el recuento de casos llega a 384 millones en otras fuentes. [1]

La EPOC es una importante causa de mortalidad y morbilidad en España, con un importante impacto económico debido principalmente a que es una enfermedad infradiagnosticada lo que supone que los pacientes se diagnostiquen en fases avanzadas de la enfermedad y sin un tratamiento adecuado. Según los estudios IBERPOC y el EPISCAN, dos estudios que se realizaron en España, la prevalencia de la EPOC en la población general española entre 40 y 69 años es de un 9,1 % y entre 40 y 80 años del 10,2%, respectivamente, con 10 años de diferencia. [7]

El estudio IBERPOC (1997) es un estudio llevado a cabo en siete áreas geográficas españolas que se realizó para determinar la prevalencia de la EPOC en España. Se trata de un estudio epidemiológico de base poblacional en el que se seleccionaron 7 áreas del territorio español de forma que fuesen representativas de las diferentes condiciones climatológicas, incluyendo zonas urbanas y zonas rurales. [8]

Posteriormente al estudio IBERPOC, se realizó en España el estudio EPISCAN (2007). Este es un estudio epidemiológico, observacional, transversal y multicéntrico, de ámbito nacional y base poblacional. Se tuvieron en cuenta 4 zonas geográficas que incluyeron a Barcelona, Burgos, Córdoba, Huesca, Madrid, Oviedo, Sevilla, Valencia, Vic y Vigo. [9]

Desde la publicación del estudio EPISCAN, los datos sobre la prevalencia de la EPOC en España son escasos. Por este motivo se planteó el estudio EPISCAN II con el objetivo de



actualizar los datos del estudio EPISCAN estimando la prevalencia de la EPOC en la población de 40 años o más teniendo en cuenta las 17 comunidades autónomas. [7]

Para lograr reducir las cifras de infradiagnóstico se debería realizar el cribado de la enfermedad mediante espirometrías a personas que presenten síntomas característicos y exposición a factores de riesgo, principalmente el consumo de tabaco. [10]

### 1.3. Diagnóstico y clasificación

La EPOC debe sospecharse en todos aquellos pacientes que presenten clínica compatible y antecedentes de exposición a lo que se consideran factores de riesgo para el desarrollo de esta patología. [2] En cuanto a los síntomas característicos de la EPOC, destacan la presencia de disnea, tos y/o aumento de la producción de esputo entre otros. [11]

Para confirmar el diagnóstico, la espirometría es actualmente el método gold-standard no solo para diagnosticar la EPOC sino también para su seguimiento.

Para clasificar la EPOC en función de su gravedad se emplea el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1). El grado de obstrucción del flujo de aire es un factor pronóstico importante y es la base de la clasificación de la gravedad espirométrica GOLD [12].

Los parámetros funcionales más útiles que se obtienen en la espirometría son la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y el cociente FEV1/ FVC. [13] La presencia de un FEV1 / FVC post broncodilatador  $< 0,70$  confirma la limitación persistente del flujo de aire.

La clasificación según la guía GOLD, teniendo en cuenta el FEV1 tras la administración de un broncodilatador es la siguiente:

Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la limitación del flujo de aire en la EPOC.

<b>GOLD 1</b>	LEVE	FEV1 $\geq$ 80% predicho.
<b>GOLD 2</b>	MODERADO	50% $\leq$ FEV1 $<$ 80% predicho.
<b>GOLD 3</b>	GRAVE	30% $\leq$ FEV1 $<$ 50% predicho.
<b>GOLD 4</b>	MUY GRAVE	FEV1 $<$ 30% predicho.

Esta clasificación se usa para evaluar el grado de obstrucción, pero al mismo tiempo la guía GOLD clasifica a los pacientes según la gravedad de los síntomas y el riesgo de exacerbación. [4]

**Tabla 2. Evaluación combinada modificada de la EPOC**

	RIESGO	HISTORIA EXACERBACIONES	SÍNTOMAS
A	Bajo riesgo exacerbador	0 o 1 Sin hospitalización	mMRC 0-1 CAT < 10
B		0 o 1 Sin hospitalización	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10
C	Alto riesgo exacerbador	≥2 o ≥1 hospitalizaciones	mMRC 0-1 CAT <10
D		≥2 o ≥1 hospitalizaciones	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10

Con la espirometría lo que medimos es el grado de obstrucción, sin embargo, para medir otros parámetros como la gravedad de los síntomas o el grado de disnea se emplean escalas como Medical Research Council (mMRC) o el COPD Assessment Test (CAT).

La disnea es uno de los principales síntomas que presentan los pacientes con EPOC. Este síntoma es uno de los más limitantes y tiene una buena correlación con el grado de deterioro de la calidad de vida y con la mortalidad. La escala que se emplea para medir el grado de disnea es la escala mMRC. [14]

**Tabla 3. Escala modificada Medical Research Council (mMRC)**

0	Disnea solo ante actividad física muy intensa.
1	Disnea al andar muy rápido o subir una cuesta poco pronunciada.
2	Incapacidad de andar al mismo paso que personas de la misma edad.
3	Disnea que obliga a parar antes de los 100 m, a pesar de caminar a su paso en terreno llano.
4	Disnea al realizar mínimos esfuerzos de la actividad diaria como vestirse o que impiden al paciente salir de su domicilio.

Para valorar los síntomas existen diferentes escalas objetivas como la ya mencionada mMRC, sin embargo, un cuestionario que se utiliza bastante en la práctica clínica diaria es el cuestionario CAT ya que es simple y fácil de cumplimentar por el paciente.


Se ha demostrado que el cuestionario CAT es una herramienta fiable, válida y sensible para medir el estado de salud en pacientes con EPOC y la puntuación de esta escala se asocia con la probabilidad de presentar una mala evolución de la enfermedad y puede ser una herramienta de utilidad a la hora de supervisar la recuperación de la agudización. [15]

El puntaje en la escala CAT varía entre 0 y 40 puntos, siendo:

- < 10 bajo impacto
- 11-20 moderado impacto
- 20-30 alto impacto
- 31-40 muy alto impacto.

Su nombre:

Fecha actual:

  
 COPD Assessment Test

**¿Cómo es la EPOC que padece? Realización de COPD Assessment Test™ (CAT)**

Este cuestionario les ayudará a usted y al profesional sanitario encargado de tratarle a medir el impacto que la EPOC (enfermedad pulmonar obstructiva crónica) está teniendo en su bienestar y su vida diaria. Sus respuestas y la puntuación de la prueba pueden ser utilizadas por usted y por el profesional sanitario encargado de tratarse para ayudar a mejorar en el manejo de la EPOC y obtener el máximo beneficio del tratamiento.

Para cada uno de los siguientes enunciados, ponga una X en la casilla que mejor describa su estado actual. Asegúrese de seleccionar una sola respuesta para cada pregunta.

**Ejemplo:** Estoy muy contento    0 ☒ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5    Estoy muy triste    Puntuación

Nunca toso	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siempre estoy tosiendo	<input style="width: 100%;" type="text"/>
No tengo flema (mucosidad) en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo el pecho completamente lleno de flema (mucosidad)	<input style="width: 100%;" type="text"/>
No siento ninguna opresión en el pecho	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Siento mucha opresión en el pecho	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras no me falta el aire	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Cuando subo una pendiente o un tramo de escaleras, me falta mucho el aire	<input style="width: 100%;" type="text"/>
No me siento limitado para realizar actividades domésticas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Me siento muy limitado para realizar actividades domésticas	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Me siento seguro al salir de casa a pesar de la afección pulmonar que padezco	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No me siento nada seguro al salir de casa debido a la afección pulmonar que padezco	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Duermo sin problemas	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Tengo problemas para dormir debido a la afección pulmonar que padezco	<input style="width: 100%;" type="text"/>
Tengo mucha energía	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	No tengo ninguna energía	<input style="width: 100%;" type="text"/>
<p>El cuestionario de evaluación de la EPOC CAT y su logotipo es una marca registrada del grupo de compañías GlaxoSmithKline.            ©2009 Grupo de compañías GlaxoSmithKline. Reservados todos los derechos.            Last Updated: February 26, 2012</p>			<p><b>PUNTUACIÓN TOTAL</b></p> <input style="width: 100%;" type="text"/>

Figura1. Cuestionario CAT

## 1.4. Etiología de la EPOC y factores de riesgo

Según la guía GOLD, además del tabaco, pueden contribuir a la progresión de la enfermedad otras exposiciones ambientales (contaminación, inhalación de partículas...) o determinados factores del huésped que predisponen a padecer EPOC como puede ser un desarrollo

pulmonar anómalo, envejecimiento acelerado, anormalidades genéticas, edad y sexo o situación socioeconómica entre otras. [11]

Teniendo en cuenta que el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC es el tabaquismo (80-90% de los casos) siendo el principal responsable y la primera causa de muerte evitable en España, esta patología representa un desafío importante para la salud pública ya que se puede prevenir y tratar. Sin embargo, se prevé que la carga de la EPOC siga aumentando a nivel mundial en los próximos años debido a la continua exposición a los factores de riesgo y al envejecimiento de la población. [16,17]

Aunque el humo del tabaco es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de la EPOC, es importante destacar que solamente el 15% de los fumadores desarrollarán la enfermedad, lo que sugiere que existen diferentes factores que harán más susceptibles a unos individuos que a otros. En este sentido se han descrito variantes genéticas en varios genes involucrados en la regulación de la respuesta inflamatoria que se asocia a la EPOC. El factor genético que influye en el riesgo de la EPOC mejor documentado es la deficiencia hereditaria de  $\alpha$ 1-antitripsina (AAT). [2]

El déficit de  $\alpha$ 1-antitripsina es una condición genética que implica un aumento del riesgo de padecer enfermedades pulmonares y hepáticas, de modo que las personas que presentan este déficit serán más susceptibles a la exposición a factores de riesgo como el humo del tabaco u otros factores de riesgo ambientales en el caso de la EPOC. [18]

En el gen AAT, localizado en el cromosoma 14, se han identificado una serie de polimorfismos de único nucleótido, por el que se obtienen 4 alelos diferentes de la misma enzima, que se diferencian por su estructura terciaria y cuaternaria (plegamiento proteico) y, por tanto, movilidad electroforética: F (fast), M (medium), S (slow) y Z (veryslow). Estas deficiencias de AAT serán más o menos graves dependiendo del genotipo que presente el individuo. [2]

Además, es importante tener en cuenta que la reacción inflamatoria al tabaco aparece en todos los fumadores, sin embargo, a pesar del abandono del hábito tabáquico los cambios inflamatorios persisten, lo que apoyaría la teoría de la influencia que tienen determinados factores genéticos en la evolución de la enfermedad. [19]

Podríamos decir, por lo tanto, que la EPOC es resultado de la combinación de diferentes factores de riesgo ambientales y genéticos.

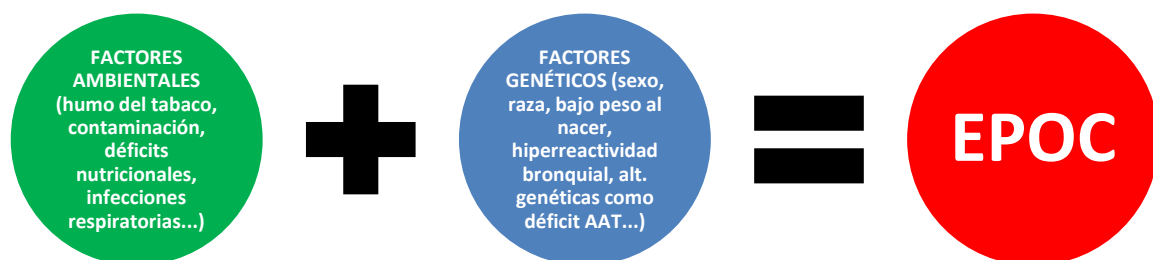


Figura2. Factores de riesgo EPOC.

## 1.5. Comorbilidades

Las comorbilidades han sido ampliamente reconocidas como un componente importante de la EPOC y son frecuentes en su historia natural. La presencia de estas hace que a menudo se complique el manejo de la enfermedad. De hecho, la comorbilidad se ha asociado con un mayor número de ingresos, la duración de la estancia hospitalaria, los reingresos y el pronóstico a corto y largo plazo en estos enfermos. La presencia de comorbilidades aumenta el coste de la EPOC. [20]

Para evaluarlas se emplean los conocidos como índices de comorbilidad entre los cuales destaca el índice de Charlson, una escala validada diseñada para valorar el riesgo de muerte asociado a enfermedades crónicas en estudios longitudinales. Es un buen predictor pronóstico de la enfermedad. [21] Sin embargo entre sus inconvenientes se encuentra el hecho de que no incluye patologías que se asocian frecuentemente a la EPOC como pueden ser la hipertensión arterial, las arritmias, la anemia, un índice de masa corporal bajo y trastornos mentales como la ansiedad y la depresión, por lo que si empleamos únicamente este índice como método de cuantificación podemos estar infravalorando las comorbilidades. [20]

En cuanto a las comorbilidades, numerosos estudios han demostrado que las cardiovasculares son una de las manifestaciones sistémicas más frecuentes en los pacientes con EPOC contribuyendo sustancialmente a la progresión de la enfermedad, los resultados clínicos, la mortalidad y el uso de recursos. Comprender la asociación entre EPOC y la enfermedad cardiovascular es fundamental para el manejo terapéutico entre otros factores. [22]

Los cambios estructurales del pulmón que derivan de esta patología, el consumo de tabaco, algunos fármacos empleados en el curso de la EPOC que alteran la flora microbiana, la edad avanzada que acompaña generalmente a esta enfermedad y la coexistencia de comorbilidades contribuyen a que haya un riesgo incrementado de infecciones respiratorias.

Asimismo, los síntomas que derivan de esta enfermedad y que van apareciendo a lo largo de su curso como la disnea, hacen que la actividad física disminuya paulatinamente derivando en una situación de dependencia que influye en el estado social y psicológico de los pacientes de modo que no es infrecuente que la EPOC se asocie a depresión y ansiedad. [21]

Los pacientes con EPOC presentan una asociación mayor de la esperada de diabetes y síndrome metabólico. Sin embargo, no existe evidencia de que esto pueda asociarse a la toma de corticoides y es probable que el nexo patogénico de estas entidades resida en la respuesta inflamatoria local y sistémica que está íntimamente ligada al desarrollo de resistencia a la insulina e hiperglucemia. [21]

Varios estudios han demostrado también una prevalencia muy alta de osteoporosis y baja densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con EPOC, incluso en estadios más leves de la enfermedad. La prevalencia es alta en hombres, pero lo es incluso más en mujeres. [23]

Además, los pacientes EPOC tienen más riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que los fumadores con función pulmonar normal. El cáncer de pulmón es una causa importante de mortalidad en la EPOC. El riesgo de desarrollar esta complicación es proporcional a la severidad de la obstrucción al flujo aéreo. No obstante, para un valor similar de FEV1, el riesgo es mayor en mujeres que en varones. [23, 24]

La anemia según diversos estudios es un hallazgo común en pacientes con EPOC que han sido hospitalizados por una exacerbación o empeoramiento de la enfermedad. Además, la anemia contribuye a una mayor disnea y a una disminución de la capacidad de ejercicio lo que influye en la calidad de vida de los pacientes. Este tipo de anemia suele ser normocítica y normocrómica. [23, 25]

Además, otro factor que suelen presentar los pacientes con EPOC es una disminución de la masa muscular. En este tipo de enfermedades crónicas, la pérdida de masa muscular se produce de manera paulatina, lo que influye de nuevo en la calidad de vida del paciente con EPOC. [23]

## 1.6. Tratamiento en fase estable

El tratamiento de la fase estable de la EPOC debe tener como objetivo principal abordar la reducción de la exposición a factores de riesgo, principalmente el abandono del hábito tabáquico. Se debe ofrecer a los pacientes la vacunación, así como medidas a tener en cuenta para llevar unos hábitos de vida saludables como dieta y ejercicio físico. Además, se debe considerar la derivación a rehabilitación pulmonar. La mayoría de los fármacos empleados en el manejo de la EPOC se inhalan por lo que es necesario asegurarse de que la técnica de inhalación es la correcta. [26]

Con la llegada de la Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD), publicada por primera vez en 2001, tuvo lugar el cambio en el manejo de la EPOC. Once años después se publica la primera versión de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Estas guías suponen cambios importantes en la evaluación y tratamiento de la EPOC ya que se pone de manifiesto la importancia de una reevaluación continua del paciente y su historial de exacerbaciones como un indicador a tener en cuenta para modificar el tratamiento. Una de las principales diferencias que existen entre estas dos guías es el empleo de los fenotipos clínicos, que se establecen en función de la clínica predominante. [27]

La guía GesEPOC, divide a los pacientes primeramente en bajo riesgo y alto riesgo y si son de alto riesgo según su fenotipo.

- ❖ **Bajo riesgo:** definidos como aquellos que presentan una obstrucción leve-moderada ( $FEV1 \geq 50\%$ ), poco sintomáticos (disnea 0-2 de mMRC sin tratamiento o 0-1 de mMRC con tratamiento) y no agudizadores (0-1 agudización leve o moderada al año). En estos pacientes se recomienda un tratamiento broncodilatador, preferiblemente un antagonista muscarínico de acción larga (del inglés LAMA, long-acting muscarinic antagonist) ya que ha mostrado un mayor efecto en la prevención de las agudizaciones, pudiendo añadir un  $\beta 2$  agonista de acción larga (del inglés LABA, long-acting  $\beta$ -agonist) en caso de no controlar síntomas.
- ❖ **Alto riesgo:** aquí debemos identificar el fenotipo para elegir el tratamiento más adecuado.
  - No agudizador
  - Agudizador con enfisema
  - Agudizador con bronquitis crónica
  - Overlap Asma-EPOC (ACO)

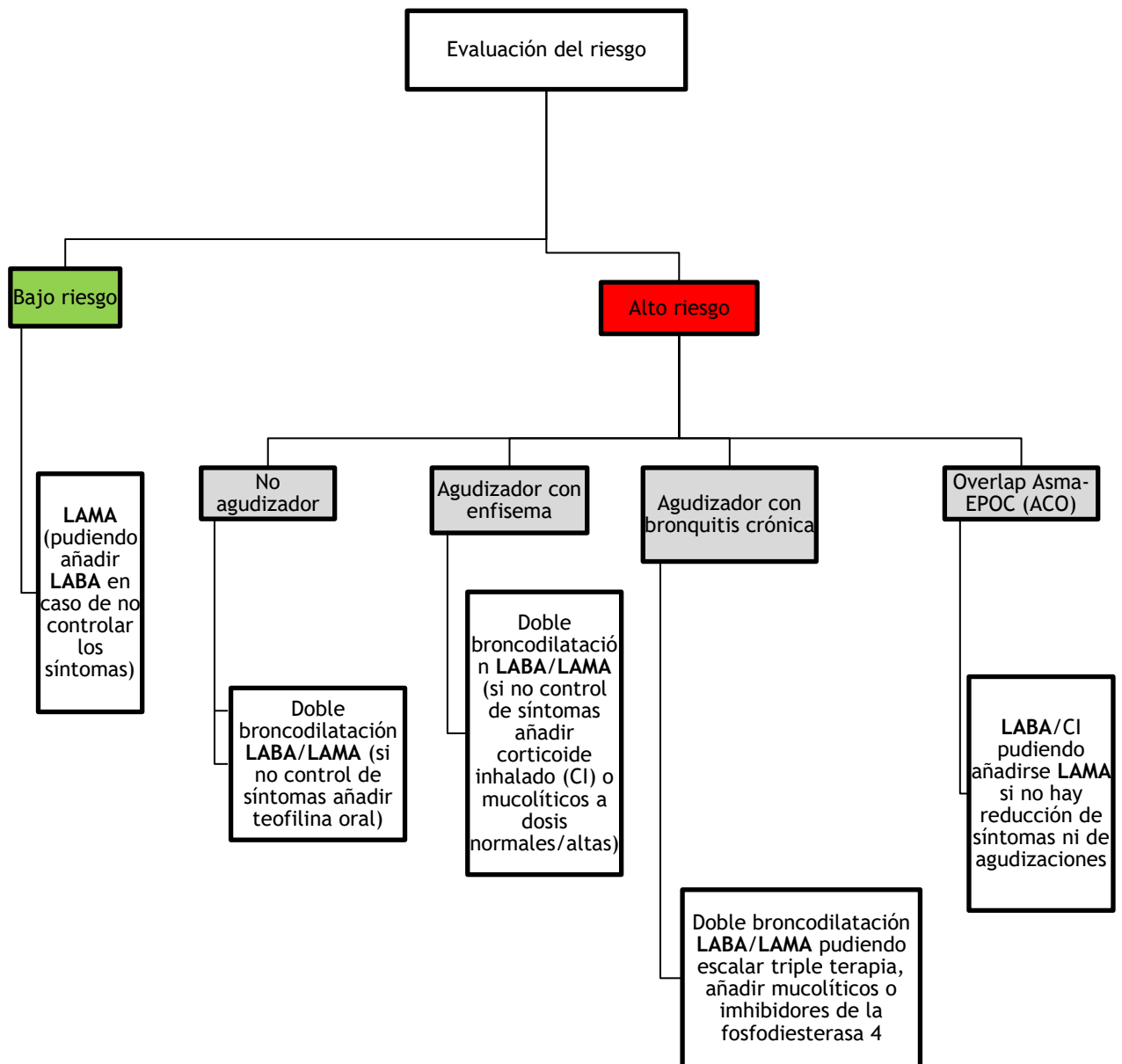


Figura3. Tratamiento en fase estable guía GesEPOC.

La guía GOLD divide a los pacientes según la clasificación ABCD: [4]

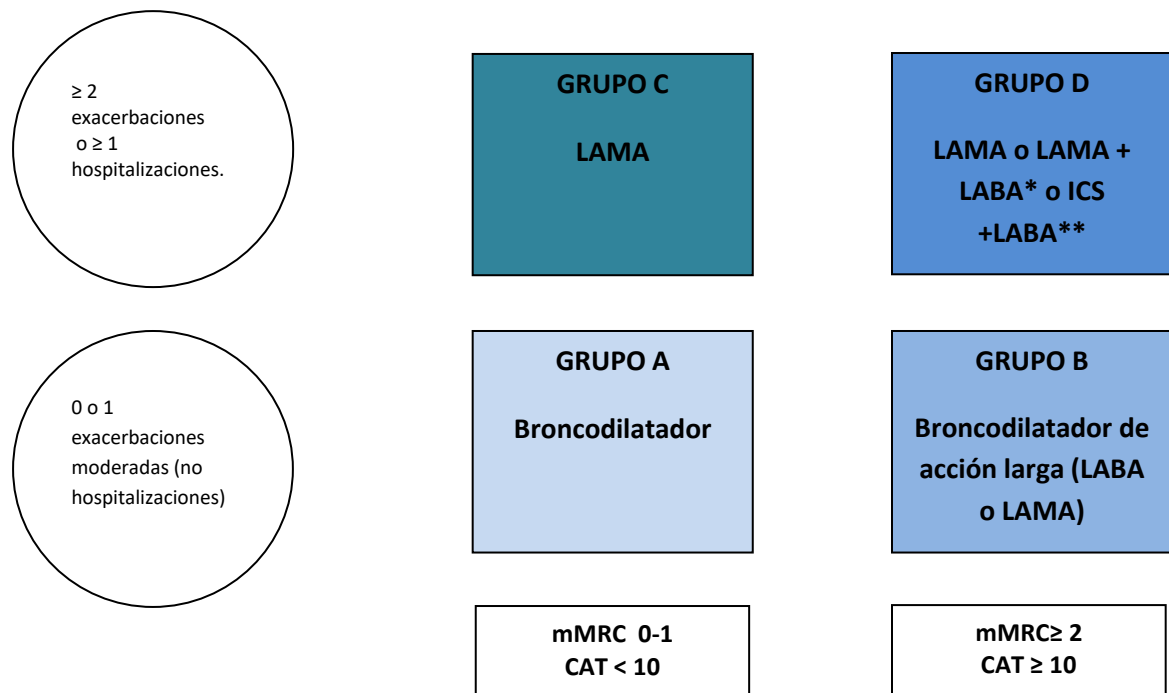


Figura 4. Tratamiento en fase estable guía GOLD.

En cuanto a las novedades terapéuticas de la EPOC conviene mencionar la triple terapia. Hasta ahora, los pacientes que recibían triple terapia utilizaban una combinación de tres fármacos generalmente en tres dispositivos distintos lo que podía repercutir en la adherencia terapéutica y en el uso correcto. Sin embargo, en la actualidad disponemos de dos triples terapias CI/LABA/LAMA.

En la actualidad, existen dos triples terapias que se emplean en el tratamiento de la EPOC. La primera está compuesta por una combinación de dipropionato de beclometasona, fumarato de formoterol y bromuro de glicopirronio (BDP/FF/GB). Es un solo dispositivo presurizado y su administración está indicada en pacientes con EPOC moderada a grave que no están controlados con una combinación de un CI y un LABA (su administración se basa en dos inhalaciones dos veces al día).

Más recientemente se ha empezado a comercializar otra triple terapia compuesta por furoato de fluticasona, umeclidinio y vilanterol (FF/UMEC/VI) desarrollada en un único dispositivo en polvo seco. Su indicación es la misma que en la terapia anterior y además en pacientes que no estén adecuadamente controlados con la combinación LABA/LAMA. [28]



## **1.7. Carga asistencial de la EPOC**

La EPOC es uno de los principales problemas del sistema sanitario actual por la alta morbilidad y la elevada carga asistencial que supone.

A lo largo de la evolución natural de la EPOC son frecuentes las agudizaciones que presentan una clínica muy variable y constituyen uno de los motivos principales de consulta.

Las agudizaciones de la EPOC (AEPOC) son episodios de inestabilidad clínica que contribuyen de forma considerable a la progresión de la enfermedad e influyen en la calidad de vida de estos pacientes. [29] Se relacionan con un incremento de los costes asociados a la EPOC y se ha estimado que la utilización de los servicios sanitarios puede suponer entre el 50 y el 70% de los costes totales de la enfermedad. Representan una causa frecuente de consulta tanto de atención primaria como especializada. [30, 31]

El objetivo principal de los estudios destinados a evaluar los costes asociados a la EPOC es medir la extensión del problema, justificar la distribución de los recursos empleados y definir un marco dentro del cual se puedan evaluar los programas de intervención. [32]

Según un estudio realizado en España publicado en 2016 que sintetiza la información disponible acerca de estudios económicos relacionados con las AEPOC publicados en España entre 2011 y 2015 [33], las AEPOC suponen la mayor parte de los costes directos atribuibles a estos pacientes desde la perspectiva del SNS español. Esto pone de manifiesto que los pacientes EPOC que presentan agudizaciones contribuyen a un mayor uso de los recursos sanitarios que se refleja en un aumento de las hospitalizaciones y las visitas a urgencias. Esto sugiere que incidir en medidas que permitan prevenir las agudizaciones contribuirían a la reducción de los costes asociados a esta enfermedad. [33]

Entre 2005 y 2006 hubo 277.856 ingresos por EPOC en el Sistema Nacional de Salud (3,62% del total) registrados por el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) del Ministerio de Salud y Política Social. La edad media fue de 75 años para las mujeres (27,8%) y 73 años para los hombres y la mortalidad intrahospitalaria fue de 11,6 %. La mayoría de los pacientes que ingresan son pluripatológicos, reflejo del tipo de paciente que suele representar a los pacientes con EPOC.

La EPOC, además de suponer una gran carga de enfermedad en términos de mortalidad prematura y discapacidad, tiene un importante impacto en lo que se refiere a lo económico y a la calidad de vida de las personas que la padecen y sus familias, así como para las instituciones de salud y la sociedad en su conjunto. [1, 34]

Los costes de la atención médica varían dependiendo de la etapa de gravedad de la EPOC, si el paciente presenta una exacerbación, si es un primer episodio o si es un paciente crónico. [34]

## **1.8. Exacerbaciones**

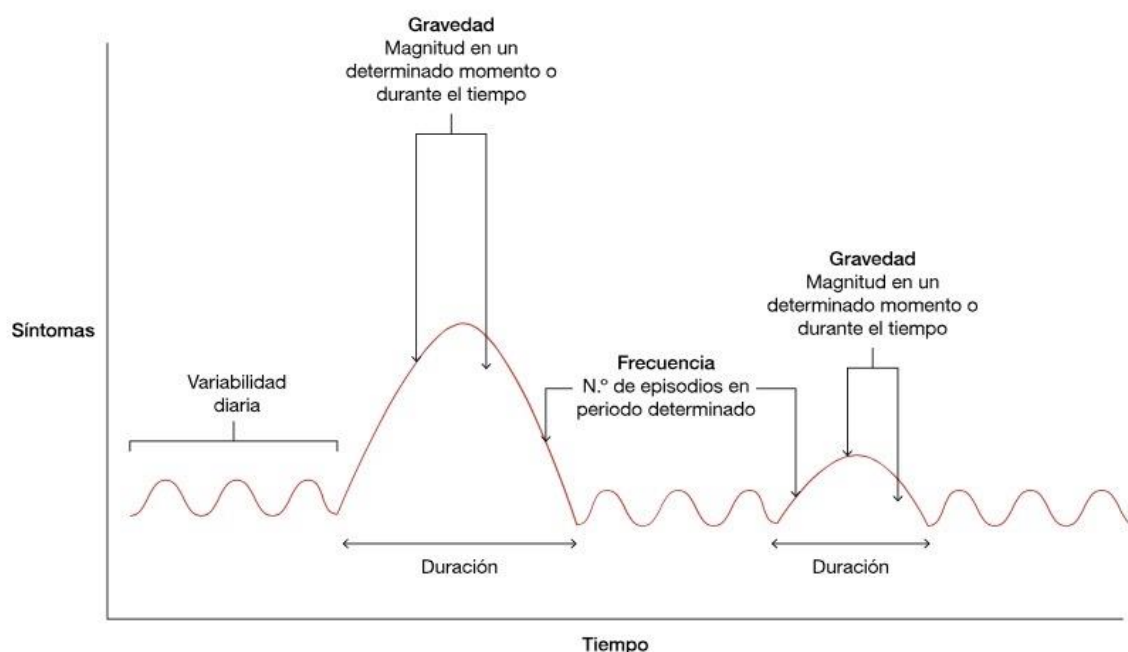
A lo largo de la evolución de la EPOC, tienen lugar procesos de agudización o exacerbaciones que agravan el curso de la enfermedad siendo el principal motivo de visitas médicas, consultas a urgencias, ingresos hospitalarios y muertes. El objetivo del tratamiento de la

agudización es reducir el impacto negativo sobre la situación actual del paciente y prevenir episodios posteriores. [35]

La guía GOLD define una exacerbación como un empeoramiento agudo de los síntomas respiratorios con respecto a la situación basal del paciente, que resulta en una terapia adicional, es decir, que requiere tratamiento con antibióticos y/o corticosteroides u hospitalización. [4]

Los síntomas más destacados en una exacerbación son generalmente el empeoramiento de la disnea, la tos, el incremento del volumen y/o los cambios en el color del esputo. Además, dependiendo de la gravedad de la exacerbación y su etiología pueden aparecer otros síntomas como fiebre, cefalea, malestar general, cansancio, dolor torácico o somnolencia, entre otros. [36]

Una de las observaciones más reportadas por los pacientes con exacerbaciones de EPOC es el impacto en las actividades de la vida diaria así como en el estado de ánimo. Se ha demostrado que existe una relación entre la frecuencia de las exacerbaciones y la depresión. [37]



El número de exacerbaciones puede ser muy variable entre pacientes. Mientras que algunos apenas presentan exacerbaciones otros son propensos a desarrollar exacerbaciones frecuentes (fenotipo agudizador). Varios estudios han demostrado que son más frecuentes en pacientes que presentan una limitación al flujo aéreo más severa, sin embargo, existe una asociación no lineal entre parámetros clínicos y funcionales. [37]

Muchos de estos episodios se observan agrupados en racimos, lo que pone en duda si realmente se trata de nuevas exacerbaciones o si son episodios anteriores que no se han

resuelto completamente. Para distinguir estas situaciones, se han propuesto las siguientes definiciones [36]:

- **Fracaso terapéutico:** Durante la propia agudización empeoran los síntomas y esto requiere de un tratamiento adicional.
- **Recaída:** Durante las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento de la agudización, empeoran de nuevo los síntomas.
- **Recurrencia:** Se refiere a cuando los síntomas aparecen en un plazo inferior a un año desde la última agudización.

El mejor factor de predicción de las exacerbaciones frecuentes ( $\geq 2$  exacerbaciones al año) es presentar antecedentes de haber padecido exacerbaciones anteriormente. Si la exacerbación requiere hospitalización empeora el pronóstico y aumenta el riesgo de muerte. En un análisis post-hoc de dos ensayos clínicos de pacientes con EPOC y con antecedentes de exacerbaciones se observó que un recuento elevado de eosinófilos en sangre podía predecir el aumento de las tasas de exacerbación en pacientes a tratamiento con un LABA sin corticoides inhalados (CI). [38]

Un recuento de eosinófilos elevado en esputo ha demostrado ser un marcador fiable de respuesta al tratamiento con CI, lo que ha generado interés en emplear en su lugar el recuento de eosinófilos en sangre. Según los resultados del Copenhagen Lung Study un recuento de eosinófilos en sangre superior a 0,34 se relaciona con un aumento de las exacerbaciones. [39]

Sin embargo, los eosinófilos pueden variar en un mismo paciente no solo a lo largo de los días sino también en diferentes momentos de un día, en un sujeto sano. Además, un recuento elevado de eosinófilos en sangre se asocia también a diversas patologías así como con numerosos tratamientos y teniendo en cuenta que los pacientes con EPOC son pacientes que presentan numerosas comorbilidades asociadas es necesario tener todo esto en cuenta a la hora de valorar si el recuento de eosinófilos en sangre es un biomarcador fiable. [39]

En cuanto a la etiología, las agudizaciones de la EPOC son consecuencia en su gran mayoría de infecciones víricas especialmente inducidas por Rinovirus. Además, las agudizaciones debidas a infecciones víricas son generalmente las de mayor gravedad y que requieren por tanto ingreso hospitalario. [36]

Durante la fase estable de la enfermedad, un esputo eosinofílico se asocia con la capacidad de respuesta a los corticosteroides, mientras que la presencia de un esputo purulento se relaciona con buena respuesta a los antibióticos. Estos hallazgos sugieren que es posible identificar diferentes fenotipos en las exacerbaciones de EPOC: [40]

- *Fenotipo bacteriano (55%):* asociado con una mayor inflamación neutrofílica y mayor carga bacteriana.
- *Fenotipo eosinofílico (29%):* relacionado con la presencia de una mayor eosinofilia tanto en esputo como en sangre periférica.
- *Fenotipo predonimantemente vírico (28%).*

- *Fenotipo pauciinflamatorio.*

Clínicamente estos fenotipos fueron difíciles de distinguir, sin embargo, gracias al uso de biomarcadores pudieron ser identificados. A diferencia de lo que ocurría con los fenotipos bacteriano y eosinofílico, en los que la presencia de eosinofilia periférica se identificó como un biomarcador válido de agudizaciones asociadas a eosinofilia en esputo, la infección vírica se detectó muy raramente en fase estable, lo que sugiere una fuerte asociación entre infección vírica y agudización. [36]

En cuanto al diagnóstico de una exacerbación, en primer lugar, debemos cerciorarnos de que no estamos ante otro proceso de características similares, por lo que es necesario hacer diagnóstico diferencial. Por lo tanto, se confirmará el diagnóstico de exacerbación cuando se hayan descartado otras causas.

**Tabla 4. Diagnóstico diferencial ante un deterioro de síntomas en pacientes con EPOC.**

CAUSAS RESPIRATORIAS	CAUSAS CARDÍACAS	OTRAS
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neumonía</li> <li>- Neumotórax</li> <li>- Embolia pulmonar</li> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Traumatismo torácico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia cardíaca</li> <li>- Arritmias cardíacas</li> <li>- Cardiopatía isquémica aguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Obstrucción de vía aérea superior</li> <li>- Anemia</li> </ul>

Una vez establecido el diagnóstico de exacerbación es importante evaluar la gravedad de esta. Las exacerbaciones se clasifican según su gravedad en leves, moderadas, graves y muy graves. Normativas como la guía GOLD recomiendan clasificar las agudizaciones según su gravedad basándose en la necesidad de tratamiento y el uso de recursos sanitarios. Así, una exacerbación grave es aquella que requiere un ingreso hospitalario o visita a urgencias, es decir, es la que más carga asistencial supone. [36]

Tabla 5. Criterios para establecer la gravedad de la agudización de la EPOC.

<b>AGUDIZACIÓN MUY GRAVE</b> (o amenaza vital)	<p>Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Parada respiratoria</li> <li>- Disminución del nivel de consciencia</li> <li>- Inestabilidad hemodinámica</li> <li>- Acidosis respiratoria grave (pH &lt; 7,30)</li> </ul>
<b>AGUDIZACIÓN GRAVE</b>	<p>Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los criterios de amenaza vital:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disnea 3-4 de la escala mMRC</li> <li>- Cianosis de nueva aparición</li> <li>- Utilización de musculatura accesoria</li> <li>- Edemas periféricos de nueva aparición</li> <li>- SpO2 &lt; 90% o PaO2 &lt; 60 mmHg</li> <li>- PaCO2 &gt; 45 mmHg (paciente sin hipercapnia previa)</li> <li>- Acidosis respiratoria moderada (pH: 7,30-7,35)</li> <li>- Comorbilidad significativa grave*</li> <li>- Complicaciones (arritmias graves, insuficiencia cardíaca, etc.)</li> </ul>
<b>AGUDIZACIÓN MODERADA</b>	<p>Se debe cumplir al menos 1 de los siguientes criterios, y ninguno de los anteriores:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- FEV1 basal &lt; 50%</li> <li>- Comorbilidad cardíaca no grave</li> <li>- Historia de 2 o más agudizaciones en el último año</li> </ul>
<b>AGUDIZACIÓN LEVE</b>	No se debe cumplir ningún criterio previo.

## 1.9. Tratamiento de la exacerbación de la EPOC

Los objetivos del tratamiento para las exacerbaciones de la EPOC son minimizar el impacto negativo de la exacerbación actual y prevenir el desarrollo de eventos posteriores. Las tres clases de medicamentos que se usan principalmente en las exacerbaciones son los corticoesteroides, los broncodilatadores y los antibióticos y el 80% se tratan de forma ambulatoria.

Se debe valorar el ingreso hospitalario cuando el paciente presente alguno de los criterios de gravedad, fracaso terapéutico, EPOC con oxigenoterapia crónica domiciliaria (OCD) u oxígeno a largo plazo, comorbilidad grave descompensada, complicaciones asociadas, necesidad de tratamiento antibiótico endovenoso o escaso soporte en domicilio. [41]

El tratamiento farmacológico de la exacerbación incluye:

- **Broncodilatadores:** independientemente de la etiología de la exacerbación los broncodilatadores forman parte de la mejor estrategia terapéutica para aliviar los síntomas y mejorar la función pulmonar. En este caso los de elección son los de acción corta por su rápida y corta acción.
- **Corticoides sistémicos:** sumados al tratamiento broncodilatador han demostrado una mejoría de los síntomas y de la función respiratoria, así como reducir el tiempo de hospitalización y de fracaso terapéutico
- **Antibióticos:** deberán añadirse al tratamiento si el paciente presenta signos de infección bacteriana.

En cuanto al tratamiento no farmacológico de la exacerbación de la EPOC debemos mencionar la oxigenoterapia, la rehabilitación respiratoria y la ventilación mecánica [41]:

- **Oxigenoterapia:** Con el uso de la oxigenoterapia se mejora el gasto cardíaco y el transporte de oxígeno a otros tejidos por lo que es fundamental en el tratamiento de la agudización.
- **Rehabilitación respiratoria:** Desde 2018 se recomienda el uso de la rehabilitación respiratoria hospitalaria adaptada al estado clínico de la agudización.
- **Ventilación mecánica:** Uno de los mecanismos del fallo hipercápnico, es el uso excesivo de oxígeno durante la oxigenoterapia, aunque no es el único. La ventilación mecánica está indicada cuando  $pH < 7,35$ . Antes de usar la ventilación mecánica invasiva (VMI) se usa la ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Pero, en resumen, es importante tener en cuenta que debido al gran impacto que tienen las exacerbaciones, influir en las mejoras en el cumplimiento y la adherencia a la medicación, la rehabilitación pulmonar y los planes para dejar de fumar serían una forma rentable de ayudar a los pacientes con EPOC. [42]

## 1.10. Exacerbaciones y estacionalidad

Actualmente existe escasa evidencia sobre la relación de la estacionalidad con las exacerbaciones de la EPOC. Sin embargo, se ha visto en varios estudios como existe una mayor incidencia de exacerbaciones en la EPOC durante el invierno lo que supone importantes consecuencias para los pacientes en lo que se refiere a mortalidad y morbilidad. Esto además repercute de manera considerable en atención primaria y en las admisiones hospitalarias sobrecargando más estos servicios. [43]

Debemos tener en cuenta que las muertes por EPOC aumentan significativamente durante el clima frío. Hay datos epidemiológicos que sugieren que el aumento de la mortalidad respiratoria en invierno se debe a la exposición al frío en interiores y exteriores, sin embargo, aunque se sabe que las exacerbaciones de la EPOC ocurren con mayor frecuencia en invierno, hay poca información sobre hospitalizaciones y mortalidad por causas específicas. [42,43]

Se desconocen las causas precisas de la estacionalidad, pero se cree que se deben en parte a la mayor prevalencia de infecciones virales respiratorias en condiciones frías y húmedas. Además, hay estudios que sugieren que una mayor inflamación en las vías respiratorias o niveles reducidos de vitamina D pueden ser mecanismos que aumenten la susceptibilidad a la infección viral.

No hay evidencia publicada de que la estacionalidad de las exacerbaciones de la EPOC haya disminuido en los últimos años, pero el exceso de mortalidad invernal por todas las causas y enfermedades respiratorias está disminuyendo. Se cree que esto se debe a la adaptación de la población a temperaturas más altas a través del cambio climático global. [43]

Según ciertos estudios, en el hemisferio norte el pico de exacerbaciones es a principios del invierno, seguido por el pico de hospitalizaciones en pleno invierno y de muertes respiratorias a principios de la primavera. La razón por la cual las diferencias estacionales para estos eventos no están alineadas no está clara.

Sin embargo, no parece que el aumento de las hospitalizaciones y la mortalidad en invierno sean causadas por un cambio en la gravedad de las exacerbaciones, sino que es probable que se deban a un aumento en el número total de eventos.

La variabilidad estacional a las exacerbaciones de la EPOC puede reflejar diferentes etiologías, como la exposición a la contaminación del aire, alérgenos, virus, o infecciones bacterianas. [42]

Podemos mencionar diversos factores que influyen en las exacerbaciones como puede ser la temperatura. En la población general, las temperaturas extremas se asocian con un aumento de la morbilidad y la mortalidad de modo que este efecto también se observa en el entorno de la enfermedad respiratoria. Un estudio escocés llevado a cabo por McAllister et al sugería que el acceso a ropa de abrigo y vivienda alteraba el riesgo de exacerbación de un paciente. [44] A pesar de estos hallazgos en algún otro estudio, una revisión sistemática de estudios europeos no respaldaba la sugerencia de que los cambios en la vivienda pueden reducir la mortalidad por enfermedad respiratoria. [45]

Por otro lado, los efectos de la humedad en las tasas de exacerbación pueden estar vinculados a través de la transmisión viral, con niveles de humedad más bajos que conducen a tasas de transmisión aumentadas. La relación entre la humedad y la tasa de infección viral no es lineal. En climas subtropicales, la variación estacional en las tasas de infección permanece, aunque haya una variación mínima de temperatura durante todo el año. En cambio, las tasas de infección en general, y las infecciones virales respiratorias en particular, siguen el progreso de las estaciones húmedas. [45] La infección de las vías respiratorias por un virus respiratorio es una causa importante de exacerbaciones de la EPOC. [42]

Por otro lado, en cuanto a la contaminación, grandes estudios de población en ciudades europeas y americanas han mostrado aumentos en las tasas de admisión y sintomatología en asociación con mayores niveles de contaminación. Los contaminantes atmosféricos causan broncoconstricción y aumentan la producción de moco. Asimismo, la importancia de la contaminación del aire en la estacionalidad en las exacerbaciones de la EPOC está especialmente relacionada con el clima y la temperatura. En relación con esta revisión, el impacto de la contaminación en la mortalidad también está sujeto a variaciones estacionales. [45]

En cuanto a la luz del sol es importante destacar que, en el contexto de la EPOC, un gran metaanálisis mostró que la suplementación con vitamina D redujo las infecciones agudas del tracto respiratorio. [45]

Hoffmann et al llevaron a cabo un estudio [46] cuyo objetivo fue analizar las características de los pacientes que ingresaban por AEPOC dependiendo de la época del año en relación con el clima y las diferentes características que presentan estos grupos de pacientes. Con este estudio se llegó a la conclusión de que la identificación de los grupos de pacientes con EPOC con mayor riesgo de exacerbaciones relacionadas con el clima permite prevenir estos ingresos a través de la orientación y la adaptación del tratamiento de estos pacientes acorde a las circunstancias. Además, teniendo en cuenta el cambio climático a nivel global, la importancia de la implementación de medidas de prevención está en continuo crecimiento. [46]

En resumen, la información que hay sobre la estacionalidad en relación con las exacerbaciones de la EPOC es escasa y poco concluyente en comparación con otros factores que predicen exacerbaciones. [47]

Aunque se ha descrito que la estacionalidad (meses fríos) influye mucho en la frecuencia de las agudizaciones, siendo causa de gran carga asistencial, no existe casi evidencia si los pacientes que ingresan por exacerbaciones graves en esta época presentan diferencias en cuanto a sus características demográficas, clínicas o de la esfera social con los que ingresan en otras épocas del año. Esto puede ser de ayuda para realizar una mejor estratificación de este tipo de pacientes e insistir en el control y las medias preventivas en algunos de ellos.

## **2. OBJETIVOS**

Para evaluar la influencia que tienen estos factores en las agudizaciones realizaremos un estudio comparativo entre los 253 pacientes que han ingresado a lo largo de un año en el servicio de neumología y analizaremos si existen diferencias en cuanto a su edad, vacunaciones, tabaquismo, gravedad e impacto de la EPOC (función pulmonar, cuestionario CAT, grado de disnea), comorbilidades (índice de Charlson, anemia, ansiedad y depresión) y situación socioeconómica (ingresos, residencia, dependencia, cuidador, riesgo social) entre los pacientes que han ingresado de diciembre a marzo con los que lo han hecho el resto del año. Además, valoraremos si esto influye en eventos como la estancia media, los reingresos o la mortalidad a los 30, 90 y 365 días. Se trata de un estudio post hoc de otro proyecto aprobado por el CEIC de Galicia en 2017.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. Diseño**

Análisis post hoc del estudio socioEPOC. Se trata de un estudio de cohortes de comparación con reclutamiento consecutivo y prospectivo de pacientes con diagnóstico primario de AEPOC en el servicio de Neumología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo (hospital de tercer nivel con una población de referencia de 375.000 habitantes) a lo largo de un año (2017). [48] La hipótesis de este estudio sugería que la situación social de los pacientes con AEPOC graves era generalmente desfavorable y que existían diferencias en función del género. Además, que las variables sociales (recursos, vivienda, entorno, sobrecarga del cuidador, dependencia, riesgo de exclusión), de forma combinada con los factores clínicos, nos permitirían predecir mejor la estancia hospitalaria (EH), la posibilidad de nuevos ingresos y de fallecimiento. En el estudio SocioEPOC los sujetos a evaluar fueron aquellos diagnosticados de AEPOC grave y el momento de la inclusión se realizó al primer ingreso por este motivo durante un periodo de 12 meses (tiempo que duró el estudio) desde diciembre de 2016 a diciembre de 2017. A los pacientes incluidos en el estudio se les siguió durante un periodo de 12 meses o hasta su fallecimiento o pérdida (traslados a otra comunidad autónoma, a otro país, etc.).

#### **3.2. Criterios de inclusión**

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes ingresados con el diagnóstico de AEPOC grave en el Servicio de Neumología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo a lo largo de un año, considerándose ingreso índice al primer ingreso por este motivo durante el periodo de estudio. No hubo restricción en la inclusión por sexo ni edad. [49]

#### **3.3. Criterios de exclusión**

Fueron excluidos aquellos sujetos en los que durante el seguimiento se descartase el diagnóstico de EPOC o a los que durante su ingreso se realizó un diagnóstico alternativo como un embolismo pulmonar, una neumonía u otras patologías descartando una AEPOC. Además, los sujetos que rechazasen su participación o que esta fuese difícil por problemas para la comunicación o para responder los cuestionarios. Los reingresos durante el primer año desde la inclusión en el estudio, al no ser incluidos como ingresos índices, se incluyeron como variable resultados, en función del momento en que hubiese ocurrido. [49]

Los reingresos durante el primer año desde la inclusión en el estudio, al no ser incluidos como ingresos índices, se incluyeron como variable resultados, en función del momento en que hubiese ocurrido.

#### **3.4. Variables registradas**

### 3.4.1. Variables clínico-demográficas

Entre el día 3 y el día 4 de la admisión, tras la estabilización del paciente y la entrega del consentimiento informado, el personal de atención médica y una trabajadora social experta recopilaron sistemáticamente datos demográficos, clínicos y sociales mediante la revisión de la historia clínica electrónica y la entrevista al paciente y a sus cuidadores. [49,50]

Las variables registradas fueron:

- Sexo, edad y nivel de estudios realizados (primarios, secundarios y universitarios).
- Historia laboral.
- Historial de AEPOC: ingresos en el último año por AEPOC, frecuencia de las agudizaciones y gravedad de estas, tratamiento que recibía.
- Adecuación del diagnóstico de EPOC (existencia o no de espirometría obstructiva previa).
- Historia de consumo de tóxicos: historia tabáquica, tabaquismo y alcoholismo activos (70 g de alcohol en el varón o 50 g en las mujeres). Consumo de otras drogas en el pasado o actualmente.
- Se registraron al alta: comorbilidades, valores de eosinófilos (totales y porcentuales) en la analítica del ingreso, así como la presencia de anemia (concentración de hemoglobina < 13 g/dl en varones y < 12 g/dl en mujeres). Para estos registros se emplearon recursos como el índice de Charlson, un índice que fue creado con el objetivo de desarrollar un instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación [51] o la escala de Goldberg para evaluar la ansiedad y la depresión. La escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EADG) consta a su vez de dos subescalas, una de ansiedad y otra de depresión, de 9 ítems cada una y de respuesta dicotómica. [52].
- Tiempo de estancia en el hospital.
- Plan de tratamiento y seguimiento al alta.
- Se emplearon además otros índices y cuestionarios para evaluar el impacto de la enfermedad en el paciente como el cuestionario CAT, la escala mMRC y la propia guía GOLD que clasifica a los pacientes según el grado de obstrucción.

A partir de los datos anteriores se construyeron diferentes índices pronósticos multidimensionales que se describen a continuación:

#### ❖ ÍNDICE BODEx

El índice BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea and Exercise capacity index) fue creado por Celli et al. y se desarrolló con el objetivo de obtener un índice multidimensional que integrase el índice de masa corporal (IMC), la obstrucción al flujo de aire, la disnea medida con la escala mMRC y la capacidad de ejercicio (test de marcha de 6 minutos). Sin embargo, las exacerbaciones no estaban recogidas en este índice. De este modo y teniendo en cuenta el impacto de estas, se creó el índice BODEx en el que se sustituye capacidad de ejercicio por exacerbaciones graves. Así se consigue simplificar la aplicación de este índice en muchos ámbitos sanitarios manteniendo el valor predictivo del índice BODE en la

valoración de la gravedad. La metodología para desarrollar este índice simplificado implicaba reemplazar las cuatro categorías de la prueba de marcha (0 a 3 puntos) con las tres categorías generadas por las exacerbaciones (0, 1 o 2 puntos). El rango de puntuación para este índice es por lo tanto entre 0 y 9 puntos. [53,54]

**Tabla 6. Índice BODEx.**

BODEx		0	1	2	3
B	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	>21	≤21		
O	FEV <sub>1</sub> (%)	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Disnea (mMRC)	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbaciones graves	0	1-2	≥3	

## ❖ ÍNDICE CODEX

El índice CODEX es la primera escala multicomponente diseñada para predecir el riesgo de mortalidad y reingresos al año en los pacientes hospitalizados por EPOC. Su cálculo incluye las comorbilidades medidas por el índice de Charlson (C), el grado de obstrucción valorado por el FEV<sub>1</sub>% (O), la disnea estratificada según la escala modificada del Medical Research Council (D) y las exacerbaciones en el año previo (EX). La puntuación total oscila entre 0 y 12 puntos. [55]

**Tabla 7. Índice CODEX.**

CODEX			0	1	2	3
C	Comorbilidad	Charlson	0-4	5-7	≥8	
O	Obstrucción	FEV <sub>1</sub> %	≥65	50-64	36-49	≤35
D	Disnea	mMRC	0-1	2	3	4
Ex	Exacerbación	Exacerbaciones	0	1-2	≥3	

## ❖ ÍNDICE ADO

El índice ADO (edad, disnea y FEV<sub>1</sub>) también ha demostrado una buena fiabilidad pronóstica especialmente en pacientes ambulatorios, aunque varios autores han cuestionado el peso de la edad en este índice, dado que, a pesar de ser un excelente predictor de mortalidad, la edad no es modificable. Tiene una puntuación máxima de 10. [56]

**Tabla 8. Índice ADO.**

ADO		0	1	2	3	4	5
A	Edad	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	≥90
D	Disnea	0-1	2	3	4		
O	FEV <sub>1</sub> %	≥65	≥36-64	≤35			

### ❖ ÍNDICE TARDIS

El índice TARDIS incluye la edad, IMC, disnea, FEV1, hospitalizaciones y vacuna de la gripe. La puntuación total oscila entre 1 y 14 puntos.

Tabla 9. Índice TARDIS.

	-1	0	1	2	3	4
IMC	> 25	18,5-25	≤18,5			
FEV <sub>1</sub> %		≥50	30-49	<30		
DISNEA		0-1		2	3	4-5
EXACERBACIONES		NO			SI	
EDAD		<60	60-69	70-79	≥80	
VACUNA GRIPE		SI	NO			

### ❖ ÍNDICE DOSE

El índice DOSE (Disnea, Obstrucción, Tabaquismo, Exacerbación) se diseñó con el fin de evaluar la gravedad y el tratamiento de la EPOC.

La puntuación total es el resultado de la suma de los cuatro componentes y una puntuación >4 se ha asociado con un riesgo superior de hospitalización, insuficiencia respiratoria y mortalidad. [57]

Tabla 10. Índice DOSE.

		0	1	2	3
D	Disnea mMRC	0-1	2	3	4
O	FEV <sub>1</sub> %	≥50	30-49	<30	
S	Tabaquismo activo	No fumador	Fumador		
E	Exacerbaciones	0-1	2-3	≥4	

#### 3.4.2. Variables de la esfera social

- Se tuvieron en cuenta variables como las condiciones y el tipo de vivienda, unidad convivencial, si disponían de cuidador y si este era remunerado o no y si vivían en zona urbana o en zona rural.
- También se tuvo en cuenta la distancia entre la vivienda al hospital de referencia, al centro de salud y a los Servicios Sociales más próximos.
- Se registraron los ingresos económicos de los pacientes (< o > de 800 €), considerando si estaban jubilados o trabajando y si recibían alguna prestación del Estado (contributiva o no).
- Se tuvo en cuenta si los pacientes tenían acceso a servicios o recursos sociales y si en algún momento habían usado estos servicios.
- Para valorar la esfera sociosanitaria del paciente se emplearon índices como el de Barthel o Lawton y Brody, cuestionarios como Barber o escalas como Zarit y Gijón.

#### ❖ **ÍNDICE DE BARTHEL**

El índice de Barthel es fácil de aplicar y su validez y fiabilidad están demostradas. Este índice mide la capacidad funcional para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD) con una puntuación que oscila entre 0 y 100 puntos. Si se obtienen menos de 21 puntos se califica como dependiente total, de 21 a 60 puntos dependencia severa, de 61 a 90 puntos dependencia moderada, de 91 a 99 puntos dependencia escasa y 100 puntos independiente total. [58]

#### ❖ **ÍNDICE DE LAWTON Y BRODY**

En cuanto a las actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD), la escala de Lawton y Brody es uno de los instrumentos de medición más conocido y utilizado. Presenta un buen coeficiente de fiabilidad interobservador, pero presenta algunos problemas. Su principal limitación es la influencia de aspectos culturales y de género, así como del entorno sobre las variables que estudia, siendo necesario adaptarlas al nivel cultural de la persona. [59]

#### ❖ **TEST DE ZARIT**

La sobrecarga del cuidador se mide con la prueba de Zarit, que consta de 22 ítems que se califican con una frecuencia que va desde 1(nunca), 2 (rara vez), 3 (algunas veces), 4 (Bastantes veces) y 5 (casi siempre), luego este se suma obteniendo como resultado entre 22 a 110 puntos. Menos de 46 puntos se califica sin sobrecarga, de 46 a 55 puntos sobrecarga leve) y 56 o más puntos sobrecarga intensa. [60]

#### ❖ **ESCALA DE GIJÓN**

Se emplea para la valoración inicial sociofamiliar para la detección de riesgo social. Recoge cinco áreas de valoración: situación familiar, situación económica, vivienda, relaciones sociales y apoyo de las redes sociales. Respecto de la interpretación, está medida por intervalos según la puntuación total: Entre 5 y 9 puntos se considera una buena/aceptable situación social, entre 10 y 14 puntos existencia de riesgo social, y cuando se superan los 15 puntos problemática social. [61]

### **3.5. Seguimiento de los pacientes incluidos**

El seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio fue durante un año desde el ingreso índice, y el fin del seguimiento se adelantó en caso de fallecimiento del paciente o la revocación del consentimiento por parte del paciente. La historia clínica del paciente se revisó mensualmente a través del sistema IANUS, que incluye toda la información del SERGAS, registrándose cualquier evento clínico que pudiera ser útil. Los fallecimientos en domicilio o centros no pertenecientes al SERGAS fueron registrados con cierto retraso al cruzarse periódicamente las bases de datos del SERGAS y el Registro Civil.

### **3.6. Análisis estadístico**

Una vez finalizado el seguimiento, se depuraron en las bases de datos los datos extremos o ilógicos, se recodificaron las variables que fueron precisas y se procedió a iniciar todos los estudios realizados. Inicialmente, se realizó un análisis descriptivo univariante y comparativo en función del de si la fecha del ingreso índice de los sujetos incluidos ocurrió o no en los meses más fríos en nuestra Área Sanitaria (diciembre a marzo), describiendo la distribución de todas las variables de interés de los pacientes que ingresaron con AEPOC. Los estadísticos descriptivos numéricos fueron expresados a través de la media y de la desviación típica y las no numéricas mediante su valor absoluto y el porcentaje. La comparación de variables cuantitativas se hizo mediante la t de Student. Para el análisis bivalente entre las variables categóricas se construyeron tablas de contingencia para tener el número de casos de cada celda, así como su porcentaje, y se compararon mediante la prueba de Ji-cuadrado o el test exacto de Fisher. El análisis se hizo con el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 21 (IBM Corporation, Armonk, NY).

### **3.7. Aspectos éticos**

Todos los resultados de las pruebas realizadas a los pacientes incluidos en el estudio fueron registrados en una base de datos realizada específicamente para este proyecto, mediante una codificación determinada, manteniendo su derecho a la confidencialidad y previa firma de consentimiento informado por parte de los pacientes.

La obtención, tratamiento, conservación, comunicación y cesión de los datos se hizo conforme a lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento UE 2016-679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016) y la normativa española sobre protección de datos de carácter personal vigente (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales) y la Ley 14/2007 de investigación biomédica. Los procedimientos que se llevaron a cabo en este proyecto no supusieron ningún tipo de riesgo para los participantes.

El estudio fue aprobado por la Red de Comités de Ética de la Investigación en Galicia con el expediente 2016/524 y la dirección del centro.

## 4. RESULTADOS

En el estudio se incluyeron un total de 253 pacientes. Seis de los pacientes que en un primer momento habían aceptado participar fallecieron durante el ingreso índice. Otros tres no aceptaron participar y dos no fueron incluidos debido a su condición severa.

En la siguiente figura se presenta el porcentaje del total de ingresos por cada mes del año de estudio.

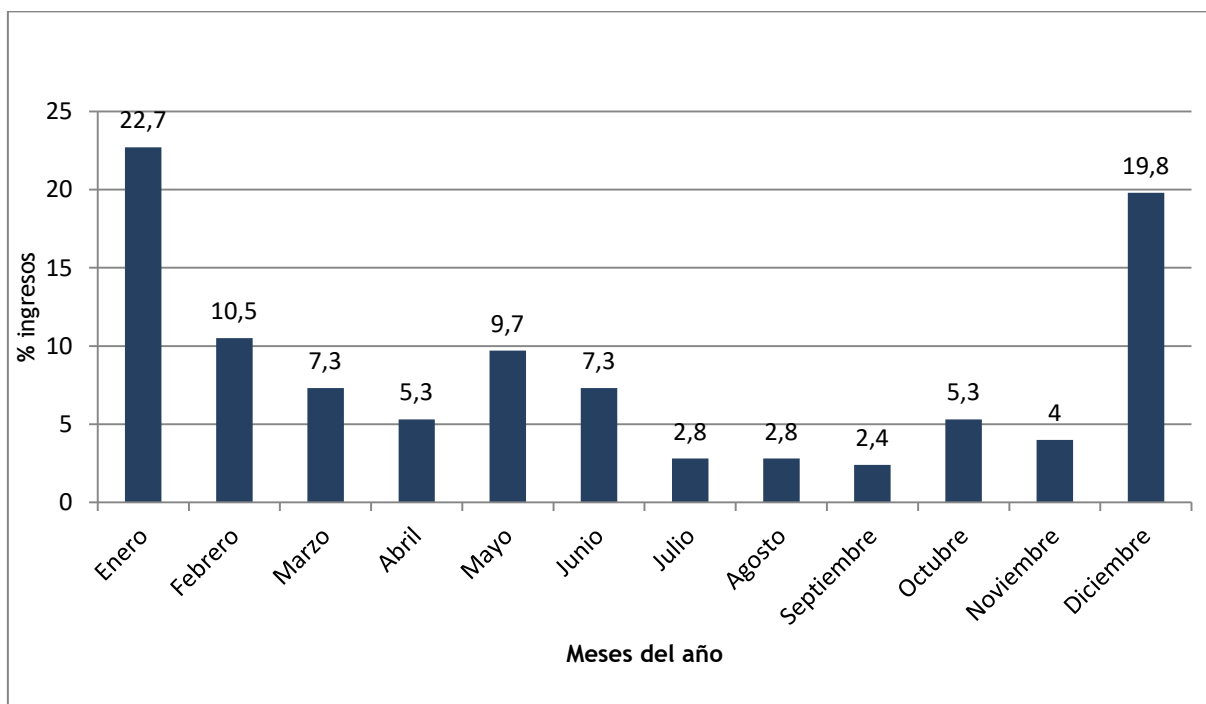


Figura 5. Porcentaje de pacientes que ingresaron según los meses del año.

En nuestra muestra, que consta de un total de 247 pacientes, se llevó a cabo un análisis descriptivo univariante y comparativo describiendo la distribución de las variables de interés de los pacientes que ingresaron con AEPOC teniendo en cuenta si la fecha de ingreso tuvo lugar durante los meses fríos (de diciembre a marzo), o de abril a noviembre (resto de los meses año). De estos 247 pacientes, 149 (60,3%) ingresaron por AEPOC de diciembre a marzo y 98 (39,7%) de abril a noviembre. Enero y diciembre fueron los meses con más ingresos registrados con un 22,7% y 19,8%, respectivamente y julio, agosto y septiembre los meses con menos ingresos.

Se registraron por un lado las variables de la esfera social y por otro lado las variables clínico-demográficas y además se valoró si la época del año en la que tuvieron lugar los ingresos influye en eventos como la estancia media del ingreso índice y el número total de días que están ingresados en el año, los reingresos o la mortalidad a los 30, 60 y 90 días.

En la tabla 11 se describen las variables demográficas y clínicas del total de la muestra y de los dos grupos en función de si el ingreso índice ocurrió en los meses fríos o en el resto de los meses del año.

**Tabla 11. Variables clínico-demográficas**

Variables	Total (N=247)	Ingresos Abr-Nov (N=98)	Ingresos Dic-Mar (N=149)	p
Edad (años)*	68,8±9,6	69,1±10,2	68,3±9,3	0,55
Edad≥60 años (%)	204 (82,6)	80 (81,6)	124 (83,2)	0,74
Estudios primarios (%)	211 (85,4)	85 (86,7)	126 (84,6)	0,71
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )*	27,5±6,4	27,4±6	27,6±6,7	0,85
IMC>21 Kg/m <sup>2</sup> (%)	198 (80,2)	81 (82,7)	117 (78,5)	0,52
Tabaquismo activo (%)	96 (38,9)	38 (38,8)	58 (38,9)	1
IPA (índice paquetes/año)* <sup>1</sup>	54,2±29,1	49,7±27,5	57,6±37,9	0,13
Nunca fumadores (%)	9 (3,6)	5 (5,1)	4 (2,7)	0,49
Alcoholismo activo (%)	51 (20,6)	26 (26,5)	25 (16,8)	0,08
Ingresos año previo≥2 (%)	49 (19,8)	18 (18,4)	31 (20,8)	0,75
Cultivos positivos en esputo (%)	64 (26)	25 (25,8)	39 (26,2)	1
Vacuna gripe (%)	205 (83)	82 (83,7)	123 (82,6)	0,86
Vacuna neumococo (%)	135 (54,7)	54 (55,1)	81 (54,4)	1
Eosinófilos en sangre (total/μL)*	110±225	151,2±327,6	86,7±120,6	0,03
Eosinófilos en sangre % *	0,9±1,2	1,2±1,4	0,8±0,9	0,02
Puntuación en CAT*	18,8±7,2	18,8±7,6	19±7,1	0,82
CAT>10 (%)	214 (86,6)	85 (86,7)	129 (86,6)	1
Disnea (mMRC)*	2,2±0,8	2,3±0,8	2,2±0,8	0,19
Disnea > 2 según mMRC (%)	90 (36,4)	37 (37,8)	53 (35,6)	0,79
FEV <sub>1</sub> (ml)*	1134,4±467,3	1107,8±521,8	1151,3±430,2	0,48
Valor de FEV <sub>1</sub> (% predicho)*	42,1±14,2	41,1±14,9	42,8±13,7	0,38
FEV <sub>1</sub> <50% predicho (%)	174 (71,3)	71 (74)	103 (69,6)	0,47
Índice de Charlson*	1,7±0,9	1,7±0,8	1,8±0,9	0,86
Índice de Charlson≥3 (%)	44 (17,8)	17 (17,3)	27 (18,1)	1
Índice de Charlson ajustado por edad*	4,2±1,5	4,2±1,5	4,2±1,4	0,77
Enfermedad cardiovascular (%)	84 (34)	32 (32,7)	52 (34,9)	0,78
Diabetes Mellitus (%)	52 (23,1)	23 (23,5)	34 (22,8)	1
Anemia (%)	60 (24,3)	20 (20,4)	40 (26,8)	0,29
SAOS (%)	51 (20,6)	18 (18,4)	33 (22,1)	0,52
IRC (%)	99 (40,4)	40 (41,7)	59 (39,6)	0,79
Obesidad (%)	77 (31,7)	27 (28,4)	50 (33,8)	0,4
Escala Goldberg (total)*	5,6±3,9	4,9±3,2	6,2±4,3	0,01
Ansiedad Goldberg (%)	110 (44,7)	33 (33,7)	77 (52)	0,006
Depresión Goldberg (%)	129 (52,4)	53 (54,1)	76 (51,4)	0,7
BODEx*	4,1±1,8	4,2±1,7	4±1,8	0,47
CODEX*	4,3±1,9	4,5±1,8	4,2±1,9	0,29
ADO*	5±1,6	5,2±1,6	4,9±1,6	0,18
TARDIS*	5,3±2,6	5,5±2,6	5,2±2,5	0,4
DOSE*	2,8±1,4	2,9±1,4	2,7±1,4	0,44
Estancia media en hospital*	7,7±6,1	6,9±4,3	8,2±7	0,07
Estancia media ≥7 días (%)	122 (49,4)	44 (44,9)	78 (52,3)	0,3
Por motivo respiratorio*	0,8±1,2	0,7±1	0,8±1,2	0,57
Nº días hospital*	21±21,3	21,9±20,5	20,5±21,9	0,63
Supervivencia 1 año*	328,5±95,1	320,9±100,8	333,5±91,2	0,31



ACAL al alta (%)	201 (82)	85 (88,5)	116 (77,9)	0,04
BAAL al alta (%)	226 (92,2)	92 (95,8)	134 (89,9)	0,14
Tratamiento con CI (%)	152 (62)	63 (65,6)	89 (59,7)	0,42
Oxigenoterapia domiciliaria (%)	99 (40,4)	40 (41,7)	59 (39,6)	0,79
Ventilación no invasiva domiciliaria (%)	42 (17)	18 (18,4)	24 (16,1)	0,73

\*Expresadas como media  $\pm$  desviación estándar.

<sup>†</sup>Calculado sobre pacientes fumadores.

La media de edad de los pacientes incluidos en el estudio fue de 68,8 (DE: 9,6) años. De la totalidad de los pacientes 211, un 85,4%, habían cursado estudios primarios.

Solamente un 3,6% no habían fumado nunca mientras que un 38,9% mantenían un tabaquismo activo. La media del índice de paquetes/año fue de 54,2 (DE: 29,1). Además 51 pacientes (20,6%) consumían alcohol en cantidades elevadas de forma habitual.

Un 19,8% habían ingresado al menos dos veces el año previo por AEPOC y un 26% presentaban cultivos positivos en esputo durante el último año.

La mayoría de los pacientes (83%) se habían vacunado de la gripe y un 54,7% también frente al neumococo.

Las cifras de eosinófilos en sangre, expresados como valor absoluto (total/ $\mu$ L) con una media de 110 (DE: 225) y como valor relativo (%) con una media de 0,9 (DE: 1,2) fueron significativamente menores ( $p=0,03$  y  $p=0,02$ ; respectivamente) en los pacientes que ingresaron entre diciembre y marzo que los que lo hicieron entre noviembre y abril.

Un 86,6 % de los pacientes obtuvieron una puntuación en el cuestionario CAT mayor de 10 y un 36,4% un grado de disnea medido por la escala mMRC superior a 2.

El valor del FEV<sub>1</sub> empleado para medir el grado de obstrucción fue  $< 50\%$  del valor de referencia en un 71,3% de los casos con un valor medio (ml) de 1134,4 (DE:467,3).

Se valoraron además las comorbilidades asociadas a través del índice de Charlson en el que se obtuvo una media de 1,7 (DE: 0,9) y algunas patologías que no incluye este índice.

Se evaluó el grado de ansiedad y de depresión en estos pacientes a través de la escala Goldberg que a su vez consta de dos subescalas (una evalúa la ansiedad y la otra la depresión) en la que se obtuvo una media total de 5,6 (DE: 3,9) con una diferencia significativa entre ambos periodos ( $p=0,01$ ) a expensas de la escala de ansiedad a través de la cual se observó que el porcentaje de pacientes con ansiedad que ingresaban era significativamente mayor en los meses fríos (52%,  $p=0,006$ ).

A partir de algunos de los datos mencionados anteriormente se construyeron diferentes índices pronósticos multidimensionales como son el BODEx, CODEX, ADO, TARDIS, DOSE que no demostraron diferencias significativas entre estos dos periodos de meses.

La estancia media en el hospital fue de 7,7 (DE: 6,1) y un 49,4% de los pacientes estuvieron ingresados 7 o más días. Aunque no se alcanzó la significación estadística, parece existir un mayor número de días de estancia en los pacientes que ingresan en los meses más fríos ( $p=0,07$ ).

La media de ingresos en el año previo debido a una descompensación respiratoria fue de 0,8 (DE: 1,2).

El tratamiento con anticolinérgicos de acción larga (ACAL) al alta demostró una diferencia significativa ( $p=0,04$ ) entre ambos grupos de pacientes.

En la tabla 12 se describen las variables de la esfera social del total de la muestra y de los dos grupos en función de si el ingreso índice ocurrió entre diciembre y marzo o de abril a noviembre.

**Tabla 112. Variables de la esfera social.**

Variables	Total (N=247)	Ingresos Abr-Nov (N=98)	Ingresos Dic-Mar (N=149)	P
Residencia en zona rural (%)	133 (54,1)	53 (54,6)	80 (53,7)	0,9
Ingresos económicos fijos (%)	239 (96,8)	96 (98)	143 (96)	0,48
Ingreso mensual < 800 € (%)	136 (56,9)	47 (49)	89 (62,2)	0,05
Transporte propio (%)	88 (35,6)	39 (39,8)	49 (32,9)	0,28
Conoce servicios sociales (%)	141 (57,1)	57 (58,2)	84 (56,4)	0,79
Uso de servicios sociales (%)	54 (21,9)	21 (21,4)	33 (22,1)	1
Vivienda (%)	245 (99,2)	97 (99)	148 (99,3)	1
Test Zarit (Sobrecarga cuidador)* <sup>1</sup>	50,7±13,9	50,2±11,1	51±15,3	0,79
Alguna sobrecarga (Zarit) (%) <sup>1</sup>	59 (67,8)	21 (67,7)	38 (67,9)	1
Índice de Barthel*	88,7±17,3	85,4±20,8	90,9±14,3	0,01
Dependencia según Barthel (cualquiera) (%)	112 (45,3)	47 (48)	65 (43,6)	0,52
Barber total*	0,9±0,3	0,9±0,3	0,9±0,3	0,59
Lawton y Brody total*	4,8±2,4	4,2±2,6	5,3±2,3	0,001
Dependencia según Lawton y Brody (%)	195 (78,9)	84 (85,7)	111 (74,5)	0,04
Cuestionario socio-familiar de Gijón*	10,8±3,1	10,8±3,1	10,8±3	0,97
Riesgo/problema según cuestionario de Gijón (%)	158 (64)	64 (65,3)	94 (63,1)	0,79

\*Expresado como media ± desviación estándar.

<sup>1</sup>Calculado en función de los disponen de cuidador no remunerado.

En el ámbito social, podemos decir que la mayor parte de los pacientes reciben algún tipo de ingreso (96,8%) de los cuales en más de la mitad de los casos son inferiores a 800 euros (56,9%), rozando la significación ( $p=0,05$ ) que los pacientes con menos ingresos económicos son hospitalizados con mayor frecuencia en los meses fríos.

Prácticamente la totalidad de los pacientes tienen una vivienda, que en un 54,1 % de los casos se encuentra en una zona rural.

Un 57,1% de los pacientes conoce los servicios sociales, pero solo un 21,9% hace uso de los ellos.

El test Zarit que evalúa la sobrecarga del cuidador se realizó en aquellos pacientes que disponían de un cuidador no remunerado y la puntuación media total obtenida fue de 50,7 (DE: 13,9).

El índice de Barthel mide la capacidad funcional para realizar las actividades básicas de la vida diaria (ABVD). A través de este índice se obtuvo una puntuación media de 88,7 (DE: 17,3) que fue significativamente distinta entre ambos periodos, con una puntuación mayor en los pacientes que ingresan en meses invernales ( $p=0,01$ ), aunque el porcentaje de pacientes que presenten alguna dependencia (Barthel menos de 90) fue similar en ambos grupos.

En el test de Lawton y Brody a través del cual se evalúa la capacidad para realizar actividades instrumentales de la vida diaria (AIVD) la puntuación media obtenida fue de 4,8 (DE: 2,4) con una diferencia considerablemente significativa ( $p=0,001$ ), presentando dependencia en un 74,5% de los casos en los pacientes que ingresan en los meses fríos frente a un 85,7% en los pacientes que ingresan durante el resto del año ( $p=0,04$ ).

En la tabla 13 se representan los eventos analizados (reingresos, días totales de estancia y mortalidad) en la muestra total y comparativamente en función de los meses en los que se produjo el ingreso índice.

**Tabla 112. Eventos totales durante el seguimiento**

Variables	Total (N=247)	Ingresos Abr-Nov (N=98)	Ingresos Dic-Mar (N=149)	P
Reingreso a los 30 días (%)	51 (20,7)	21 (21,4)	30 (20,3)	0,87
Reingreso a los 90 días (%)	98 (40)	38 (39,2)	60 (62,2)	0,89
Reingreso a los 365 días (%)	156 (63,7)	64 (66)	92 (62,2)	0,59
Días ingresados totales en 1 año	21 (21,3)	21,8 (20,5)	20,5 (21,8)	0,60
Mortalidad a los 30 días (%)	9 (3,6)	2 (2)	7 (4,7)	0,33
Mortalidad a los 90 días (%)	10 (4)	3 (3,1)	7 (4,7)	0,74
Mortalidad a los 365 días (%)	38 (15,4)	19 (19,4)	19 (12,8)	0,21

En cuanto a los eventos totales que tuvieron lugar a lo largo del seguimiento podemos apreciar que el porcentaje de reingresos fue de un 20,7% a los 30 días, un 40% a los 90 días y un 63,7% a los 365.

Por otro lado, la mortalidad fue de un 3,6% a los 30 días, un 4% a los 90 días y un 15,4% a los 365.

No encontramos diferencias en ninguno de ellos en función del mes de ingreso.

## 5. DISCUSIÓN

El presente estudio es el primero realizado en nuestro país que analiza de forma muy completa y detallada el perfil sociodemográfico y clínico de los pacientes con agudización grave de EPOC que ingresan en un Servicio de Neumología de un hospital de tercer nivel, en función de la época del año que lo hacen. Casi las dos terceras partes de los pacientes son hospitalizados en los cuatro meses más fríos de nuestra comunidad (de diciembre a marzo).

Desde el punto de vista de las características clínicas, los principales resultados son que los pacientes que ingresan en estos meses fríos tienen unos niveles de eosinófilos más bajos, un mayor grado de ansiedad, un menor número de casos con tratamiento al alta con anticolinérgicos inhalados y una tendencia a estar más días en el hospital.

Con respecto a las características sociales, los pacientes que ingresan en invierno parecen ser menos dependientes para las actividades instrumentales, pero no para las más básicas, aunque la puntuación en la escala utilizada para evaluarlas es también superior. En estos meses parecen ingresar los sujetos con menos ingresos económicos. Por último, no hemos encontrado ninguna diferencia en función de la época del año del ingreso índice entre el porcentaje de eventos estudiados (reingresos y mortalidad) en ninguno de los momentos ni el número total de días de estancia en el año siguiente al ingreso índice.

Al no existir prácticamente estudios en esta línea es difícil poder realizar comparaciones con otros trabajos.

A lo largo de los últimos años ha ido creciendo el interés por identificar los diferentes patrones inflamatorios que presentan los pacientes con EPOC ya que podrían ser el objetivo de una intervención terapéutica más personalizada y varios estudios han investigado la inflamación eosinofílica de la vía aérea en la EPOC como algo a tener en consideración para la terapia con CI. Esta inflamación eosinofílica de la vía aérea es menos común que en los pacientes asmáticos y todavía no se conoce bien su mecanismo. [62]

Las recomendaciones actuales de la guía GOLD ponen de manifiesto la importancia del valor de eosinófilos en sangre para evaluar la respuesta a los CI. En un análisis post-hoc del estudio WISDOM, Watz et al. descubrieron que los eosinófilos sanguíneos más altos se asociaban a un aumento en la tasa de exacerbaciones después de la abstinencia de corticoides en pacientes pretratados con triple terapia. Los valores de eosinófilos elevados en sangre se asociaron además con una mejor respuesta a los CI.

De igual modo, en un análisis post-hoc Bafadhel et al. evaluaron la tasa de recuperación de las exacerbaciones eosinofílicas y no eosinofílicas. La duración de la estancia media hospitalaria fue mayor en pacientes con exacerbaciones no eosinofílicas que en las eosinofílicas tratadas con CI. Esta asociación entre exacerbaciones agudas severas con inflamación eosinofílica y una menor duración de la estancia media hospitalaria puede deberse a una respuesta rápida a tratamiento con corticoides. [63]

También es importante destacar que se ha demostrado que la retirada de CI en pacientes con EPOC con valores de eosinófilos en sangre  $\geq 300$  (células /  $\mu\text{L}$ ) se asociaron con un mayor riesgo de exacerbación especialmente pronunciado en pacientes con antecedentes de al menos 2 exacerbaciones por año. [62]

En nuestro estudio, observamos que los pacientes que ingresaron en los meses más fríos (de diciembre a marzo) presentaban un valor de eosinófilos en sangre inferior a los que ingresaron durante el resto del año (de abril a noviembre) y aunque no se alcanzase la significación estadística observamos cierta diferencia en la duración de la estancia hospitalaria de ambos grupos de pacientes. La estancia media hospitalaria del grupo de pacientes que ingresó entre abril y noviembre fue menor y esto pudo ser debido a una mejor respuesta a los esteroides que se utilizan en la mayoría de los pacientes que ingresan por agudizaciones graves.

Este hallazgo está en línea con las propuestas actuales de la necesidad de la caracterización fenotípica de las agudizaciones, incluyendo diferentes perfiles de agudizaciones neutrofilicas, eosinófilicas o paucicelulares, en función de la celularidad predominante en el esputo. [64] Aunque no existe una excelente correlación entre las cifras de eosinófilos en esputo y sangre periférica es variable entre los diversos estudios, hoy se considera biomarcador de respuesta a los corticoides, indicativo de una respuesta diferente. Es posible que las agudizaciones invernales se deban más a procesos infecciosos y las de meses más templados tengan más relación con procesos inflamatorios de tipo eosinofílico, lo que explicaría en parte los resultados descritos en el presente trabajo. [64]

Por otro lado, los pacientes que ingresaron en los meses más fríos presentaron un grado de ansiedad mayor.

Las guías de EPOC reconocen que estos pacientes presentan frecuentemente depresión o ansiedad como comorbilidades asociadas y que ambas influyen de forma negativa en la evolución de la enfermedad, el control de los síntomas y la calidad de vida del paciente; no obstante, estas comorbilidades cuentan con un importante infradiagnóstico. [65]

En los últimos años se ha sugerido que la comorbilidad psiquiátrica como la ansiedad y la depresión podrían influir negativamente en la morbilidad de los pacientes con EPOC, pero los resultados de los diferentes estudios no son concluyentes. Es importante realizar un diagnóstico adecuado de la ansiedad y la depresión en estos enfermos puesto que en caso de no tratarlas podría favorecer el riesgo de exacerbación. [66]

En un estudio realizado en Canadá [67] se presentó el caso de una paciente de 67 años con EPOC moderada y trastorno de ansiedad generalizada que presentó a lo largo de tres meses, tres episodios de insuficiencia respiratoria hipercápnica grave. Este estudio expone que los ataques de pánico a menudo se asocian con taquipnea y aunque generalmente no presenta consecuencias graves, esto en combinación con la EPOC es potencialmente más grave y podría derivar en una insuficiencia respiratoria hipercápnica, lo que podría explicar en parte que las exacerbaciones sean más frecuentes en aquellos pacientes que presentan trastornos relacionados con la ansiedad. [67]

No tenemos una clara explicación del por qué en los meses fríos los pacientes que ingresan por agudizaciones graves de EPOC presentan un mayor grado de ansiedad por lo que es necesario realizar más estudios en esta línea utilizando cuestionarios más específicos, e indagando en otras posibles causas de este hallazgo. Esta información podría ser útil también para realizar un tratamiento más personalizado de los pacientes con EPOC con el fin de disminuir el riesgo de ingresos invernales, que son mucho más frecuentes que en el resto del año.

Por otra parte, la limitación progresiva al flujo del aire que caracteriza a la EPOC supone un aumento de la disnea que afecta a la actividad física de estos pacientes derivando en una situación de dependencia y aislamiento social que justificaría un mayor grado de ansiedad, de modo que ambas cosas se potencian mutuamente. Además, es importante tener en cuenta que los fármacos que se emplean a menudo para tratar estas patologías pueden ser depresores de la función respiratoria. [22]

Existen datos epidemiológicos que sugieren que el aumento de la mortalidad respiratoria en invierno se debe a la exposición al frío en interiores y exteriores. Los datos no son concluyentes, pero hay estudios que apoyan la hipótesis razonable de que mejoras en la calefacción y medidas de reacondicionamiento del hogar podrían reducir el exceso de muertes en invierno y los ingresos hospitalarios por agudizaciones de EPOC. [43]

Este último punto podría justificar en parte el hecho de que los pacientes seguidos en nuestro estudio que ingresan durante los meses fríos presentan unos ingresos económicos inferiores lo que haría que tuviesen más dificultades para acceder a estos recursos.

No hemos encontrado ninguna relación de la estacionalidad de los ingresos con los eventos analizados, como días totales de ingresos anuales, reingresos o mortalidad. Posiblemente esto sea reflejo de la amplia variedad de causas por las que un paciente con EPOC ingresa y la escasa diferencia encontrada entre los ingresados en meses fríos o más templados en variables claves para predecir los desenlaces de la enfermedad citados como son la edad, el grado de disnea, los ingresos previos o las comorbilidades. Ninguno de los índices multidimensionales estudiados presentó diferencias en función de la época de del ingreso, lo que se debe a lo comentado anteriormente.

Este estudio presenta algunas limitaciones propias de un análisis posthoc, en el que los objetivos se plantean posteriormente al diseño de este y la recogida de datos. Además, se trata de un proyecto realizado únicamente en un centro, con lo que su validez externa es limitada. Del mismo modo, al tratarse de un servicio de neumología de un hospital terciario, en el que los pacientes con EPOC más añosos, pluripatológicos e institucionalizados ingresan en otras unidades como Medicina Interna o Geriátrica, los resultados descritos tampoco son extrapolables a todo el espectro de pacientes con esta enfermedad.

Sin embargo, el estudio tiene algunas fortalezas como son la originalidad, al ser uno de los pocos que ha analizado si las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes con EPOC difieren según la época del año en la que ingresen. También debe resaltarse el importante número de variables recogidas y el minucioso seguimiento realizado, que refuerzan los resultados descritos.

Por último, los resultados del estudio tienen una importante aplicabilidad práctica y permiten caracterizar a los pacientes con EPOC con más posibilidad de ingreso por agudizaciones graves en los meses en los que existe una mayor presión hospitalaria, lo que puede ayudar en las planificaciones sanitarias y en la búsqueda de estrategias para prevenir estos eventos.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

1. Soriano Ortiz JB. Manual SEPAR. Sección I, capítulo 3. La carga de las enfermedades respiratorias. 2020.
2. Calle M, Forcén E, Rodríguez JL. Manual SEPAR. Sección IV, capítulo 19. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: concepto, etiología y patogenia. 2020.
3. Cosío BG. EPOC. Arch Bronconeumol. 2007; 43(2):15-23.
4. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. [Internet] 2020 Report. Available at: <https://goldcopd.org>.
5. MeiLan KH, Agustí A, Calverley PM, Celli BR, Criner G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease Phenotypes. Am J Respir Crit Care Med. 2010; Vol 182: 598–604.
6. Ntritsos G, Franek J, Belbasis L, Christou MA, Markozannes G, Altman P. Gender-specific estimates of COPD prevalence: a systematic review and meta-analysis. International Journal of COPD. 2018; 13: 1507–1514.
7. Alfageme I, et al. Nuevo estudio sobre la prevalencia de la EPOC en España: resumen del protocolo EPISCAN II, 10 años después de EPISCAN. Arch Bronconeumol. 2019; 55(1): 38-47.
8. Sobradillo-Pena V, Miravittles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, et al. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: Results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. Chest. 2000; 118: 981–9.5.
9. Ancochea J, Badiola C, Duran-Tauleria E, Garcia Rio F, Miravittles M, Muñoz L et al. Estudio EPI-SCAN: resumen del protocolo de un estudio para estimar la prevalencia de EPOC en personas de 40 a 80 años en España. Arch Bronconeumol. 2009; 45(1):41–47.
10. Díez JM, Valle M. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: una enfermedad en continua evolución. Rev Patol Respir. 2019; 22(2): 177-178.
11. Miravittles M, Worth H, Soler Cataluña JJ, Price D, De Benedetto F, Roche N et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symptoms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study. Respiratory Research. 2014; 15:122.
12. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna, 20ª ed. Capítulo 286: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

13. Benítez-Pérez R, Torre-Bouscoulet L, Villca-Alá N, Del-Río-Hidalgo R, Pérez-Padilla R, Vázquez-García J et al. Espirometría: recomendaciones y procedimientos. *NeumolCirTorax*. 2019; 78(2): 97-112.
14. Sánchez P, González J, De Torres JP. Manual SEPAR. Sección IV, capítulo 22. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Diagnóstico, complicaciones y pronóstico. 2020.
15. Pulido Herrero E, García Gutiérrez S, Antón Ladislao A, Piñera Salmerón P, Martín Corral M, Gorordo Unzueta M et al. Utilidad del COPD Assessment Test (CAT) para valorar la recuperación y la mala evolución en la exacerbación de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Emergencias* 2019; 31: 21-26.
16. Díaz Moreno A, Velasco Santos M, Puente Maestu L, Girón Matute WI, Gallardo Bermejo MA. Seguimiento de una cohorte de pacientes EPOC multiingreso. Estudio de mortalidad y factores pronósticos. *Rev Patol Respir*. 2019; 22(2):47-52.
17. Rojas Laverde MP, Corredor Gamba SP, Polanía Robayo AY, Roa Cubaque MA. Diagnóstico funcional de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en un grupo de pacientes de la provincia Sugamuxi-Boyacá (Colombia). *Rev Med*. 2019; 41(4): 339-346.
18. Sandhaus RA, Turino G, Brantly ML, Campos M, Cross CE, Goodman K et al. The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Journal of the COPD Foundation*. 2016; 3(3): 668-682.
19. Toledo-Pons N, De Borja F. Manual SEPAR. Sección IV, capítulo 20. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: fisiopatología y anatomía patológica. 2020.
20. Cerezo Lajas A, Puente Maestu L, de Miguel Díez J. Relevancia de la comorbilidad en la EPOC. *Rev Patol Respir*. 2019; 22(3): 81-83.
21. De la Iglesia Martínez F, Serrano Arreba J, Montes Santiago J. Enfermedad obstructiva crónica (EPOC) y comorbilidades. *Galicla Clin*. 2012; 73(1): 30-36.
22. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, FitzGerald Mark. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. 2015; 3(8): 631-639.
23. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2009; 33: 1165-1185.
24. De Miguel Díez J, Gómez García T, Puente Maestu L. Comorbilidades de la EPOC. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(11): 20-25.



25. John M, Lange A, Hoernig S, Witt C, Anker SD. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: Comparison to other chronic diseases. *International Journal of Cardiology*. 2006; 111(3): 365 – 370.
26. Hicks A, Healy E, Sandeman N, Feelisch M, Wilkinson T. A time for everything and everything in its time – exploring the mechanisms underlying seasonality of COPD exacerbations. *International Journal of COPD*. 2018; 13: 2739–2749.
27. Gotera C, Simón B, Salgado S. Actualización de las guías clínicas en la EPOC. *Rev Patol Respir*. 2019; 22(2): 179-186.
28. Gómez RM, Alonso T, Alcorta A. Últimas novedades terapéuticas (triple terapia). *Rev Patol Respir*. 2019; 22(2): 187-194.
29. Soler-Cataluña JJ, Fernández Villar A, Piñera Salmerón P, Román-Rodríguez M, Huerta Hernández A, Roset Gamisans M. Recursos disponibles para el manejo de la agudización de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en España. *Semergen*. 2018; 44(7): 449-457.
30. Sicras A, et al. Uso de recursos y costes asociados a las exacerbaciones de enfermedad pulmonar obstructiva crónica: estudio retrospectivo de base poblacional. *Semergen*. 2014; 40(4): 189-197.
31. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Guía española de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (GesEPOC) 2017. Tratamiento farmacológico en fase estable. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(6):324–335.
32. Escarrabill J. The Public Health Cost of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Bronconeumol* 2003;39(10):435-6.
33. Pérez M, Puig-Peiró R, Aceituno S, Lizán L. Impacto económico de las exacerbaciones agudas en EPOC desde la perspectiva del SNS español. *Rev Patol Respir*. 2016; 19(3):88-95.
34. Martínez D, Fernández MR, García MC, Pérez R. La carga económica de la EPOC. Análisis de los costos a nivel internacional. *Neumol Cir Torax*. 2011; 70(2):118-126.
35. Peñaloza González A, Calle Rubio M, Ruiz Lázaro R. Tratamiento de la agudización de la EPOC. *Rev Patol Respir*. 2019; 22(2): 195-201.
36. Soler-Cataluña JJ, Miralles C, Catalán P. Manual SEPAR. Sección IV, capítulo 24. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: Diagnóstico de la agudización. 2020.
37. Soler-Cataluña JJ, Rodriguez-Roisin R. Frequent Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbators: How Much Real, How Much Fictitious?. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2010; 7: 276-284.

38. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martínez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Arch Bronconeumol*. 2017; 53(7):411-412.
39. Tsiligianni I, Kaplan AG. Are blood eosinophils a prime-time biomarker for COPD management decisions? *International Journal of COPD* 2018;13 1889–1891.
40. Bafadhel M, McKenna S, Terry S, Mistry V, Reid C, Haldar P et al. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Identification of Biologic Clusters and Their Biomarkers. *Respir Crit Care Med*. 2011; 15; 184(6):625-6.
41. Peñazola A, Calle M, Ruiz R. Tratamiento de la agudización de EPOC. *Rev Patol Respir*. 2019; 22(2): 195-201.
42. Wise R, Calverley P, Carter K, Clerisme-Beaty E, Metzdorf N, Anzueto A. Seasonal variations in exacerbations and deaths in patients with COPD during the TIOsPIr® trial. *International Journal of COPD*. 2018; 13: 605–616.
43. Donaldson G, Wedzicha J. The causes and consequences of seasonal variation in COPD exacerbations. *International Journal of COPD* 2014;9: 1101-1110.
44. McAllister DA, Morling JR, Fischbacher CM, MacNee W, Wild SH. Socioeconomic deprivation increases the effect of Winter on admissions to hospital with COPD: retrospective analysis of 10 years of national hospitalisation data. *Prim Care Respir*. 2013; 22(3): 296-299.
45. Hicks A, Healy E, Sandeman N, Feelisch M, Wilkinson T. A time for everything and everything in its time – exploring the mechanisms underlying seasonality of COPD exacerbations. *International Journal of COPD*. 2018; 13: 2739–2749.
46. Hoffmann C, Hanisch M, Heinson JB, Dostal V, Jehn M, Liebers U et al. Increased vulnerability of COPD patient groups to urban climate in view of global warming. *International Journal of COPD*. 2018; 13: 3493-3501.
47. Jenkins CR, Celli B, Anderson JA, Ferguson GT, Jones PW, Vestboe J et al. Seasonality and determinants of moderate and severe COPD exacerbations in the TORCH study. *Eur Respir J* 2012; 39: 38–45.
48. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, et al. Predictores sociales y clínicos asociados con estancia hospitalaria prolongada en pacientes con agudización grave de EPOC. *Rev. Clin. Esp*. 2020; 220(2):79-85.
49. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, et al. Perfil social de los pacientes ingresados por agudización grave de EPOC. Un análisis desde una perspectiva de género. *Arch Bronconeumol*. 2020;56(2):84-89.
50. Fernández-García S, Represas-Represas C, Ruano-Raviña A, Mosteiro Añón M, Mouronte Roibas C, Fernández-Villar A. La dependencia de actividades como factor

- predictor de mortalidad tras una hospitalización por una agudización de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Arch. Bronconeumol. 2019 [Epub ahead of print].
51. Rosas-Carrasco O, González-Flores E, Brito-Carrera AM., Vázquez-Valdez OE., Peschard-Sáenz E, Gutiérrez-Robledo LM et al. Evaluación de la comorbilidad en el adulto mayor. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social. 2011; 49(2):153-162.
  52. Carbonell M, Valor diagnóstico de la Escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EAD-G) en adultos cubanos. Universitas Psychologica. 2016; 15(1):15-29.
  53. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Sánchez L, Perpiñá M, Román P. Severe exacerbations and BODE index: Two independent risk factors for death in male COPD patients. Respiratory Medicine. 2009; 103: 692-699.
  54. Ancochea J, Izquierdo Alonso JL, Rodríguez González-Moro JM, García-Río F, Soler-Cataluña JJ, Montemayor Rubio T, Miravittles M. Diagnóstico, estratificación, tratamiento y seguimiento de los pacientes con EPOC en función de su complejidad: proyecto Expert Meeting. Monogr Arch Bronconeumol. 2017;(4):00151.
  55. Boixeda R, Díez-Manglano J, Gómez-Antúnez M, López-García F, Recio J, Almagro P. Consenso para el manejo de pacientes con EPOC según el índice CODEX. Rev Clin Esp. 2019.
  56. Navarro A, Costa R, Rodríguez-Carballeira M, Yun S, Lapuente A, Barrera A et al. Valoración pronóstica de mortalidad y hospitalizaciones en pacientes ambulatorios con EPOC avanzada. Utilidad del índice CODEX. Rev Clin Esp. 2015; 215(8): 431-438.
  57. Rolink M, Van Dijk W, Van den Haak-Rongen S, Pieters W, Schermer T, Van den Bemt L. Using the DOSE index to predict changes in health status of patients with COPD: a prospective cohort study. Prim Care Respir. 2013; 22(2): 169-174.
  58. Salazar-Barajas ME, Garza-Sarmiento EG, Gracia-Rodríguez SN, Juárez-Vázquez PY, Herrera-Herrera JL, Duran-Badillo T. Funcionamiento familiar, sobrecarga y calidad de vida del cuidador del adulto mayor con dependencia funcional. 2019; 16(4): 362-373.
  59. Da Silva González A, Da Silva Domingo G. La fragilidad. International Journal of Developmental and Educational Psychology. Rev Psicología. 2017; 1(2): 13-32.
  60. Salazar-Barajas ME, Garza-Sarmiento EG, Gracia-Rodríguez SN, Juárez-Vázquez PY, Herrera-Herrera JL, Duran-Badillo T. Funcionamiento familiar, sobrecarga y calidad de vida del cuidador del adulto mayor con dependencia funcional. 2019; 16(4): 362-373.
  61. Escalas e instrumentos para la valoración en atención domiciliaria. Valencia: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2004.

62. Mycroft K, Krenke R, Gorska K. Eosinophils in COPD – current concepts and clinical implications. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2020; S2213-2198(20)030260-9.
63. Greulich T, Tüffers J, Mager S, Eder A, Maxheim M, Alter P et al. High eosinophil blood counts are associated with a shorter length of hospital stay in exacerbated COPD patients – a retrospective analysis. *Respiratory Research*. 2020; 21:106.
64. Zhou A, Zhou Z, Zhao Y, Chen P. The recent advances of phenotypes in acute exacerbation of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017 Mar 27; 12:1009-1018.
65. González Gutiérrez MV, Guerrero Velázquez J, Sánchez Martínez JA , Casas Maldonado F , González Vargas F. Prevalencia de ansiedad y depresión en pacientes con EPOC, calculada mediante diagnóstico psiquiátrico. *Rev Esp Patol Torac*. 2014; 26(4): 234-243.
66. Montserrat-Capdevila J, Godoy P, Marsal JR, Ortega M, Pifarrée J y Barbéf F. La comorbilidad en salud mental en los pacientes diagnosticados de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Semergen*. 2020; 46(1): 53-59.
67. Oleynick C. Recurrent episodes of hypercapnic respiratory failure triggered by panic attacks in a patient with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Medicine Case Reports*. 2020; 101044.